

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pasien Sakit Kritis

2.1.1 Definisi

Sakit kritis merupakan suatu kondisi atau suatu penyakit dimana kematian adalah sangat mungkin (*possible*) atau mengancam jiwa (*impending*). Pasien sakit kritis adalah pasien yang mengalami disfungsi atau kegagalan dari satu atau lebih organ/sistem organ yang kelangsungan hidupnya bergantung pada perawatan dan pemantauan dengan peralatan canggih. Unit rawat intensif (*ICU*) adalah bagian khusus di rumah sakit yang menyediakan perawatan dan pengawasan yang intensif, komprehensif dan berkesinambungan untuk pasien sakit kritis.¹¹

2.2 Trombosis Vena Dalam (TVD)

2.2.1 Definisi

Trombosis adalah terbentuknya bekuan darah dalam pembuluh darah. Trombus atau bekuan darah ini dapat terbentuk pada vena, arteri, jantung atau mikrosirkulasi dan menyebabkan komplikasi akibat obstruksi atau emboli. Trombosis vena berkaitan dengan berbagai kondisi medis atau prosedur bedah tertentu.⁵ 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, lekosit dengan sedikit eritrosit,

biasanya terdapat dalam arteri. Bentuk yang paling banyak adalah bentuk campuran. Trombus vena adalah deposit intravaskuler yang tersusun atas fibrin dan sel darah merah disertai berbagai komponen trombosit dan leukosit.^{12,13}

TVD 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.¹²

2.2.2 Faktor Risiko

TVD terjadi umumnya pada pasien dengan usia diatas 60 tahun, tetapi TVD bisa juga terjadi pada pasien usia berapapun. Bekuan darah yang hancur dan mengikuti aliran darah disebut emboli. Emboli dapat menyumbat di otak, paru, jantung, atau area lain yang menyebabkan komplikasi berat.¹⁴

Bekuan darah dapat terbentuk saat ada perubahan atau perlambatan aliran darah di vena. Faktor resiko terjadinya bekuan darah :

- Kateter *pacemaker* yang dimasukan melalui pembuluh vena di pangkal paha
- *Bedrest*
- Imobilisasi (duduk terlalu lama dalam perjalanan)
- Riwayat keluarga dengan bekuan darah
- Fraktur pada pelvis atau extremitas inferior
- Melahirkan dengan selang waktu kurang dari 6 bulan
- Obesitas
- Tindakan bedah mayor

- Terlalu banyak sel darah yang diproduksi oleh sum-sum tulang, menyebabkan darah lebih pekat dan alirannya lebih lambat daripada normal

Darah lebih sering menggumpal pada seseorang dengan kelainan tertentu, seperti :

- Kanker
- Kelainan autoimun seperti Lupus
- Perokok
- Mengonsumsi estrogen atau pil KB

2.2.3 Patogenesis

Dalam keadaan normal, darah yang bersirkulasi berada dalam keadaan cair, tetapi akan membentuk bekuan jika teraktivasi atau terpapar dengan suatu permukaan. Virchow mengungkapkan suatu *triad* yang merupakan dasar terbentuknya trombus, yang dikenal dengan Triad Virchow. Triad ini terdiri dari: ⁵

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

Trombosis terjadi jika keseimbangan antara faktor trombogenik dan mekanisme protektif terganggu. Faktor trombogenik meliputi : ⁵

- gangguan sel endotel
- terpaparnya subendotel akibat hilangnya sel endotel

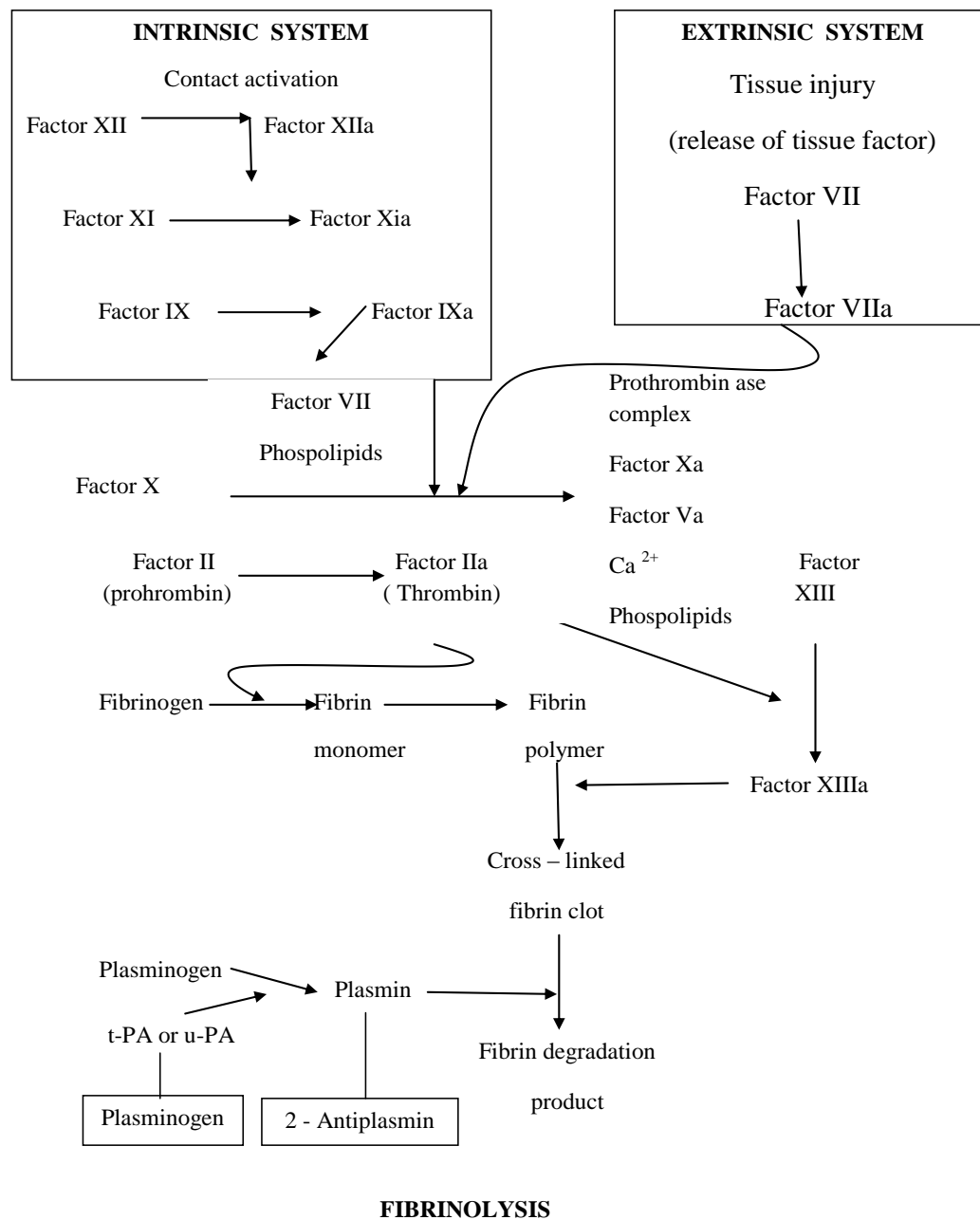
- aktivasi trombosit atau interaksinya dengan kolagen subendotel atau faktor von Willebrand
- aktivasi koagulasi
- terganggunya fibrinolysis
- stasis

Mekanisme protektif terdiri dari :

- faktor antitrombotik yang dilepaskan oleh sel endotel yang utuh
- netralisasi faktor pembekuan yang aktif oleh komponen sel endotel
- hambatan faktor pembekuan yang aktif oleh inhibitor
- pemecahan factor pembekuan oleh protease
- pengenceran factor pembekuan yang aktif dan trombosit yang beragregasi oleh aliran darah
- lisisnya trombus oleh sistem fibrinolisis

Menurut beberapa peneliti, darah penderita trombosis lebih cepat membeku dibandingkan orang normal dan pada penderita-penderita tersebut dijumpai peningkatan kadar berbagai faktor pembekuan terutama fibrinogen, F.V, VII, VIII dan X. Menurut Schafer penyebab lain yang dapat menimbulkan kecenderungan trombosis yaitu defisiensi AT, defisiensi protein C, defisiensi protein S, disfibrinogenemia, defisiensi F.XII dan kelainan struktur plasminogen.²⁴ Selain itu terdapat hubungan yang erat antara tingginya inflamasi pada pasien *critical ill*

dan/atau SIRS dengan koagulasi.²⁵ Begitu pula keganasan memiliki risiko tinggi terjadi tromboemboli, karena kekacauan system prokoagulan dan fibrinolisis.²⁶



Gambar 1: Skema sistem koagulasi dan fibrinolisis

2.2.4 Diagnosis

Anamnesa dan pemeriksaan fisik merupakan hal yang sangat penting dalam pendekatan pasien dengan dugaan thrombosis. Keluhan utama pasien dengan TVD adalah kaki yang bengkak dan nyeri. Riwayat penyakit sebelumnya merupakan hal penting karena dapat diketahui faktor resiko dan riwayat trombosis sebelumnya. Adanya riwayat trombosis dalam keluarga juga merupakan hal penting.⁵

Pada pemeriksaan fisik, tanda-tanda klinis yang klasik tidak terlalu ditemukan. Gambaran klasik TVD adalah edema tungkai unilateral, eritema, hangat, nyeri, dapat diraba pembuluh darah superfisial, dan tanda Homan yang positif.⁵

Pada pemeriksaan laboratorium hemostasis didapatkan peningkatan D-dimer dan penurunan antitrombin. Peningkatan D-dimer merupakan indikator adanya trombosis yang aktif. Pemeriksaan ini sensitive tetapi tidak spesifik dan sebenarnya lebih berperan untuk menyingkirkan adanya trombosis jika hasilnya negatif.⁵

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 *Magnetic Resonance Imaging* (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 (*Real-Time B-mode compression ultrasound*) mempunyai sensitivitas 89% dan spesivitas 97% pada TVD proksimal yang

simptomatik, sedangkan pada TVD di daerah betis, hasil negatif palsu dapat mencapai 50%. Pemeriksaan *duplex scanning* mempunyai sensitivitas dan spesifisitas 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 pada TVD di daerah pelvis, iliaka dan vena kava di mana *duplex scanning* pada ekstremitas bawah menunjukkan hasil negatif.⁵

2.2.5 Pencegahan

Mengingat sebagian besar tromboemboli vena bersifat asimtomatik atau tidak disertai gejala klinis yang khas, biaya yang tinggi jika terjadi komplikasi dan resiko kematian akibat emboli paru yang fatal, pencegahan trombosis atau tromboprolifaksis harus dipertimbangkan pada kasus-kasus yang mempunyai resiko terjadinya tromboemboli vena.⁵ Pencegahan TVD secara farmakologis mencakup antagonis vitamin K (warfarin), UFH, dan LMWH.¹⁵

Pemilihan metode profilaksis bergantung pada penilaian risiko tromboemboli, apakah risiko ringan, sedang, ataupun risiko tinggi. Berikut ini tabel yang menggambarkan resiko tromboemboli pada pasien yang menjalani operasi tanpa tromboprolifaksis.⁵

Tabel 2. Risiko Tromboemboli pada Pasien yang Menjalani Operasi Tanpa Profilaksis

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

2.3 Trombosit

2.3.1 Ciri-ciri Fisik dan Kimia dari Trombosit

Trombosit berbentuk bulat kecil atau cakram oval dengan diameter 2 sampai 4 mikrometer. Trombosit dibentuk di sumsum tulang dari megakariosit, yaitu sel yang sangat besar dalam susunan hemopoietik dalam sumsum tulang yang memecah menjadi trombosit, baik dalam sumsum tulang atau segera setelah memasuki darah, khususnya ketika mencoba untuk memasuki kapiler paru. Megakariosit tidak meninggalkan sumsum tulang untuk memasuki darah. Konsentrasi normal trombosit dalam darah ialah antara 150.000 dan 350.000 per mikroliter.¹⁶

Trombosit mempunyai banyak ciri khas fungsional sebagai sebuah sel, walaupun tidak mempunyai inti dan tidak dapat bereproduksi. Di dalam sitoplasmanya terdapat faktor-faktor aktif seperti (1) *molekul aktin* dan *miosin*, sama seperti yang terdapat dalam sel-sel otot, juga protein kontraktil lainnya, yaitu *tromboplastin*, yang dapat menyebabkan trombosit berkontraksi; (2) sisa-sisa *reticulum endoplasma* dan *apparatus Golgi* yang mensintesis berbagai enzim dan menyimpan sejumlah besar ion kalsium; (3) mitokondria dan system enzim yang mampu membentuk *adenosin trifosfat* dan *adenosin difosfat* (ADP); (4) sistem enzim yang mensintesis prostaglandin, yang merupakan hormon setempat yang menyebabkan berbagai jenis reaksi pembuluh darah dan reaksi jaringan setempat lainnya; (5) suatu protein penting yang disebut faktor stabilisasi fibrin; (6) faktor pertumbuhan yang dapat menyebabkan penggandaan dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah, dan fibroblast, sehingga dapat

menimbulkan pertumbuhan sel-sel untuk memperbaiki dinding pembuluh yang rusak.¹⁶

Di permukaan membran sel trombosit terdapat lapisan *glikoprotein* yang menyebabkan trombosit dapat menghindari pelekatan pada endotel normal dan justru melekat pada daerah dinding pembuluh yang terluka, terutama pada sel-sel endotel yang rusak, dan bahkan melekat pada jaringan kolagen yang terbuka di bagian dalam pembuluh. Selain itu, membran mengandung banyak fosfolipid yang berperan dalam mengaktifkan berbagai hal dalam proses pembekuan darah.¹⁶

Trombosit merupakan struktur yang aktif dengan waktu paruh hidupnya dalam darah ialah 8 sampai 12 hari.¹⁶ Setelah proses kehidupan trombosit berakhir, trombosit kemudian disingkirkan dari sirkulasi oleh makrofag jaringan, terutama makrofag yang terdapat di limpa dan hati, dan diganti oleh trombosit baru yang dikeluarkan dari sumsum tulang.¹⁷

Sekitar sepertiga dari trombosit total selalu tersimpan di dalam rongga-rongga berisi darah di limpa. Simpanan trombosit ini dapat dikeluarkan dari limpa ke dalam sirkulasi sesuai dengan kebutuhan (misalnya saat terjadi perdarahan) oleh kontraksi limpa yang diinduksi oleh stimulasi simpatis.¹⁷

2.3.2 Mekanisme Sumbat Trombosit

Trombosit melakukan perbaikan terhadap pembuluh yang rusak didasarkan pada beberapa fungsi penting dari trombosit itu sendiri: Pada waktu trombosit bersinggungan dengan permukaan pembuluh yang rusak, misalnya dengan serat kolagen di dinding pembuluh atau bahkan dengan sel endotel yang rusak, maka sifat-

sifat trombosit segera berubah secara drastis. Trombosit itu mulai membengkak, bentuknya menjadi ireguler dengan tonjolan-tonjolan yang mencuat dari permukaannya; protein kontraktilnya berkontraksi dengan kuat dan menyebabkan pelepasan granula yang mengandung berbagai faktor aktif; trombosit itu menjadi lengket sehingga melekat pada serat kolagen; menyekresi sejumlah besar ADP; dan enzim-enzimnya membentuk *tromboksan A₂*, yang juga disekresikan ke dalam darah. ADP dan tromboksan kemudian mengaktifkan trombosit yang berdekatan, dan karena sifat lengket dari trombosit tambahan ini maka akan menyebabkan melekat pada trombosit semula yang sudah aktif. Dengan demikian, pada setiap lubang luka, dinding pembuluh yang rusak atau jaringan di luar pembuluh menimbulkan suatu siklus aktivasi trombosit yang jumlahnya terus meningkat yang menyebabkannya menarik lebih banyak lagi trombosit tambahan, sehingga membentuk sumbat trombosit. Sumbat ini pada mulanya longgar, namun biasanya berhasil menghalangi hilangnya darah bila luka di pembuluh ukurannya kecil. Setelah itu, selama proses pembekuan darah selanjutnya, benang-benang fibrin terbentuk dan melekat pada trombosit, sehingga terbentuklah sumbat yang rapat dan kuat.¹⁶

2.4 Heparin

Pencegahan TVD secara farmakologis salah satunya dengan memberikan antikoagulan *unfractionated heparin* (UFH) dan *low molecular weight heparin* (LMWH). Heparin bekerja dengan meningkatkan aktivitas anti thrombin III dan menghambat aktivitas F X dengan mencegah konversi protrombin menjadi thrombin.

Heparin mencegah pembentukan *stable fibrin clot* dengan menghambat *fibrin-stabilizing factor*.¹⁸

2.4.1 Definisi

Heparin merupakan mukopolisakarida (glukosa-minoglikan) yang terdiri dari glukosamin sulfat dan asam glukuronat.¹⁹ Heparin dalam keadaan normal terdapat sebagai kompleks makromolekul bersama histamin 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.²⁰

2.4.2 Farmakodinamik

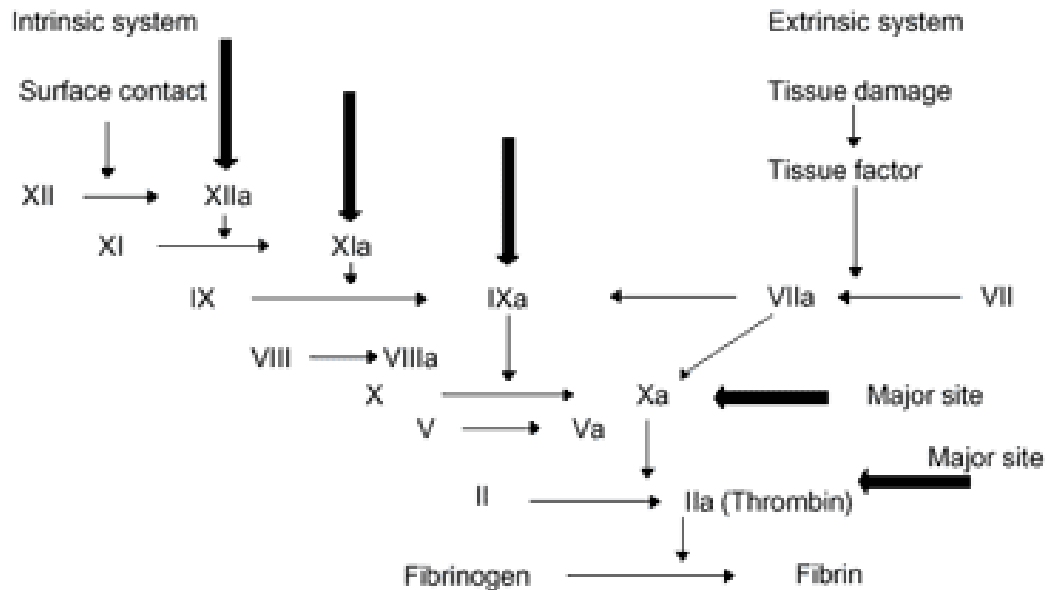
2.4.2.1 Mekanisme Kerja

Heparin intravena memiliki awitan kerja yang cepat, puncaknya tercapai dalam beberapa menit, dan lama kerjanya singkat. Setelah suatu dosis heparin intravena, waktu pembekuan akan kembali normal dalam 2-6 jam. Efek antikoagulan heparin timbul karena ikatannya dengan AT-III. AT-III berfungsi menghambat protease faktor pembekuan termasuk IIa (thrombin), Xa dan IXa, dengan cara membentuk kompleks yang stabil dengan protease faktor pembekuan. Heparin yang terikat dengan AT-III mempercepat pembentukan kompleks tersebut sampai 1000 kali. Bila kompleks AT-III protease sudah terbentuk, heparin dilepaskan untuk selanjutnya membentuk ikatan baru dengan antitrombin.²¹

Hanya sekitar sepertiga molekul heparin yang dapat terikat kuat dengan AT-III. Heparin berat molekul tinggi (5.000-30.000) memiliki afinitas kuat dengan antitrombin dan menghambat dengan nyata pembekuan darah. Heparin berat molekul rendah efek antikoagulannya terutama melalui penghambatan factor Xa oleh antitrombin, karena umumnya molekulnya tidak cukup panjang untuk mengkatalisis penghambatan trombin.²¹

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 diantaranya ialah lipase lipoprotein ke dalam sirkulasi serta menstabilkan aktivitasnya. Efek lipotropik ini dapat dihambat oleh protamin.²¹

Figure 1. Sites of action of unfractionated heparin.



Source: Am J Health-Syst Pharm © 2002 American Society of Health-System Pharmacists

Gambar 2. Mekanisme Kerja Heparin²⁷

2.4.2.2 Efek Lain

Heparin dilaporkan menekan kecepatan sekresi aldosterone, meningkatkan kadar tiroksin bebas dalam plasma, menghambat aktivator fibrinolitik, menghambat penyembuhan luka, menekan imunitas selular, menekan reaksi hospes terhadap *graft* dan mempercepat penyembuhan luka bakar.²¹

2.4.3 Farmakokinetik

Heparin tidak diabsorpsi secara oral, karena itu diberikan secara subkutan atau intravena. Efek antikoagulan segera timbul pada suntikan bolus intravena dengan dosis terapi yang sesuai dengan Normogram Cruikshank yaitu dengan bolus *UFH*

inisial 5000U diikuti dengan infus heparin kontinyu 1280 U/jam. Heparin cepat dimetabolisme terutama di hati. Masa paruhnya tergantung dosis yang digunakan. Masa paruh mungkin memendek pada pasien emboli paru dan memanjang pada pasien sirosis hepatis atau penyakit ginjal berat. Heparin berat molekul rendah mempunyai masa paruh yang lebih panjang daripada heparin standar. Metabolit aktif diekskresi melalui urin. Heparin diekskresi dalam bentuk utuh melalui urin hanya bila digunakan dosis besar intravena. Pasien emboli paru memerlukan dosis heparin yang lebih tinggi karena klirens yang lebih cepat. Terdapat variasi individual dalam efek antikoagulan yang ditimbulkan maupun dalam kecepatan klirens obat.²¹

2.4.4 Efek Samping dan Intoksikasi

2.4.4.1 Perdarahan

Bahaya utama pemberian heparin ialah perdarahan. Meskipun dahulu dilaporkan perdarahan terjadi pada 1-33% pasien yang mendapat heparin, penelitian akhir-akhir ini pada pasien tromboemboli vena yang mendapat heparin intravena terjadi pada kurang dari 3% pasien. Perdarahan kadang-kadang disebabkan oleh operasi baru, adanya trauma, penyakit tukak peptik, atau gangguan fungsi trombosit. Risiko perdarahan ini dapat dikurangi dengan cara memilih pasien secara cermat, kontrol dosis obat dengan seksama, dan pemantauan ketat. Wanita tua dan pasien penderita gagal ginjal lebih mudah mengalami perdarahan. Selama masa tromboemboli akut, resistensi atau toleransi terhadap heparin dapat terjadi, dan karena itu efek antikoagulan harus dimonitor dengan tes pembekuan darah.^{21,22}

Perdarahan ringan akibat heparin biasanya cukup diatasi dengan menghentikan pemberian heparin. Tetapi perdarahan yang cukup berat perlu dihentikan secara cepat, dengan pemberian protamin sulfat, atau suatu antagonis heparin, yang diberikan melalui infus intravena secara lambat.²¹

Karena heparin berasal dari jaringan hewan, maka harus digunakan secara hati-hati pada pasien alergi. Reaksi hipersensitivitas antara lain berupa menggigil, demam, urtikaria atau syok anafilaksis. Pada penggunaan jangka panjang dapat terjadi myalgia, nyeri tulang, osteoporosis, dan fraktur spontan. Kadang-kadang dapat terjadi alopesia sementara dan perasaan panas pada kaki. Heparin mempercepat pembersihan lipemia setelah makan dengan cara mempengaruhi pelepasan lipase lipoprotein dari jaringan. Dan penggunaan jangka panjang menyebabkan defisiensi mineralokortikoid.^{21,22}

2.4.4.2 Trombositopenia yang Dicituskan oleh Heparin

Trombositopenia yang dicituskan oleh heparin (HIT = *heparin-induced thrombocytopenia*) adalah keadaan koagulasi sistemik yang terjadi pada 1-4% individu yang mendapat terapi UFH selama minimal 7 hari. Pasien bedah mempunyai risiko yang lebih tinggi. Insidens HIT yang dilaporkan lebih rendah pada populasi anak yang tidak memerlukan perawatan kritis dan relatif jarang pada wanita hamil.²²

Trombositopenia ringan terjadi akibat agregasi trombosit yang diinduksi heparin, dan trombositopenia berat akibat terbentuknya antibodi antiplatelet. Agregasi trombosit yang diinduksi oleh heparin dapat mengakibatkan timbulnya tromboemboli paradoksal.²¹

Angka kesakitan dan kematian pada HIT berkaitan dengan kejadian trombotik. Trombosis vena paling sering terjadi, tetapi oklusi arteri perifer dan sentral juga tidak jarang terjadi. Jika terdapat kateter permanen pada ekstremitas, risiko trombosis akan meningkat pada ekstremitas tersebut. Telah dilaporkan nekrosis kulit, terutama pada individu yang mendapat terapi warfarin dan tidak ada penghambat thrombin direk, mungkin disebabkan oleh depleksi akut antikoagulan yang tergantung vitamin K, yaitu protein C yang terjadi pada keadaan terdapatnya protein prokoagulan dalam kadar tinggi dan keadaan hiperkoagulabel aktif.²²

Hal yang harus dipertimbangkan pada semua pasien yang mendapatkan terapi heparin adalah hitung trombosit sesering mungkin. Trombositopenia yang terjadi dalam jangka waktu tertentu konsisten dengan respon imun terhadap heparin harus dicurigai adanya HIT, dan setiap trombus baru yang terbentuk pada pasien yang mendapat terapi heparin harus dicurigai adanya HIT. Pasien yang menderita HIT ditangani dengan cara menghentikan pemberian heparin dan memberikan penghambat trombin direk atau fondaparinux.²²

2.4.5 Indikasi

Secara farmakologis, heparin berfungsi sebagai antikoagulan yang mempunyai efek langsung sebagai antitrombin III, akan tetapi juga dapat melepaskan plasminogen aktifator jaringan dan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) dari endotel. TPFPI ini dapat menekan/menetralsir pembentukan faktor pembekuan Xa, sehingga tidak terjadi pembekuan. Dan selain itu heparin mempunyai berat molekul yang cukup besar sehingga tidak bisa melewati membran, tidak bisa diserap usus, dan

tidak dapat melewati plasenta. Dengan demikian heparin hanya dapat diberikan secara intravena atau subkutan.²¹

Heparin diindikasikan untuk pencegahan dan pengobatan trombosis vena dan emboli paru karena mula kerjanya cepat. Penggunaan heparin jangka panjang juga dapat bermanfaat bagi pasien yang mengalami tromboemboli berulang meskipun telah mendapat antikoagulan oral. Heparin digunakan untuk pengelolaan awal pasien angina tidak stabil atau infark miokard akut, selama dan sesudah angioplasti coroner atau pemasangan *stent*, dan selama operasi yang membutuhkan *bypass* kardiopulmonar. Heparin juga digunakan untuk pasien *disseminated intravascular coagulation* (DIC) tertentu.²¹

Preparat heparin berat molekul rendah diindikasikan untuk pencegahan tromboemboli vena, juga efektif untuk pengobatan trombosis vena, emboli paru, dan angina tidak stabil. Kelebihan heparin berat molekul rendah dibandingkan heparin standar karena memiliki profil farmakokinetik yang lebih dapat diprediksi, sehingga memungkinkan penggunaan subkutan dengan dosis berdasarkan berat badan tanpa memerlukan pemantauan laboratorium yang ketat. Keuntungan lain dari heparin berat molekul rendah adalah lebih rendahnya insiden trombositopenia yang diinduksi heparin, dan kemungkinan lebih rendahnya resiko perdarahan dan osteopenia, frekuensi pemberian kurang dibandingkan heparin standar.²¹

2.4.6 Kontraindikasi

Heparin dikontraindikasikan pada pasien yang sedang mengalami perdarahan atau cenderung mengalami perdarahan misalnya : pasien hemophilia, permeabilitas

kapiler yang meningkat, *threatened abortion*, endocarditis bakterial subakut, perdarahan intracranial, lesi ulseratif terutama pada saluran cerna, anesthesia 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, peminum alkohol dan pasien hipersensitif terhadap heparin. Meskipun heparin tidak melalui plasenta, obat ini hanya digunakan untuk wanita hamil bila memang benar-benar diperlukan.²¹

2.5 Hubungan Heparin dan Trombosit

Heparin sebagai antikoagulan yang digunakan untuk pencegahan TVD memiliki efek samping, salah satunya adalah trombositopenia yang dicetuskan oleh heparin (HIT = *heparin-induced thrombocytopenia*). Sekitar 5% pasien yang mendapat heparin baik untuk profilaksis maupun terapi memperlihatkan sindrom trombositopenia yang diinduksi heparin (HIT), yang menyebabkan heparin menjadi penyebab tersering trombositopenia akibat obat.³⁰ Terdapat dua jenis trombositopenia yang diinduksi heparin, yaitu jenis autoimun dan non-autoimun.

Jenis autoimun merupakan jenis yang lebih berbahaya. Pada trombositopenia autoimun yang diinduksi heparin terjadi karena pasien yang mengalami HIT memiliki kompleks heparin- *Platelet Factor* (PF) 4-IgG yang berikatan dengan reseptor Fc gammaRIIa trombosit dan menyebabkan aktivasi trombosit. Aktivasi tersebut akan bermanifestasi klinis sebagai trombusis dan perdarahan. Trombosit yang telah teraktivasi, secara otomatis akan dibersihkan dari sirkulasi oleh sel

retikuloendotel, sehingga jumlah trombosit berkurang. Trombositopeni autoimun yang diinduksi heparin biasanya terjadi pada hari ke 5-7 pemberian, kecuali bila pasien telah tersensitisasi oleh heparin sebelumnya maka onset dapat terjadi lebih awal yaitu pada 1-3 hari pemberian. Pada pasien dengan HIT autoimun, terapi heparin harus dihentikan, baik *UFH* maupun *LMWH*.³⁰

Pada awal pemberian terapi heparin, trombositopenia non-autoimun lebih sering terjadi. Mekanisme terjadinya trombositopenia non-autoimun yang diinduksi heparin belum diketahui secara pasti, namun diduga bahwa hal tersebut terkait dengan sifat proagregasi heparin. Karena terjadi peningkatan agregasi trombosit, maka konsumsi trombosit oleh tubuh akan meningkat dan menyebabkan penurunan jumlah trombosit. Peningkatan agregasi trombosit oleh heparin bersifat sementara, oleh karena itu biasanya trombositopeni yang terjadi biasanya ringan dan hitung trombosit akan kembali normal.³⁰

Hal yang harus dipertimbangkan pada semua pasien yang mendapatkan terapi heparin adalah hitung trombosit sesering mungkin. Trombositopenia yang terjadi dalam jangka waktu tertentu konsisten dengan respon imun terhadap heparin harus dicurigai adanya HIT, dan setiap trombus baru yang terbentuk pada pasien yang mendapat terapi heparin harus dicurigai adanya HIT. Pasien yang menderita HIT ditangani dengan cara menghentikan pemberian heparin dan memberikan penghambat trombin direk atau fondaparinux.²²