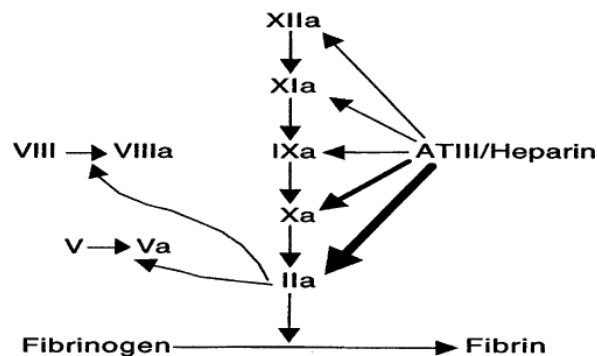


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Heparin

Heparin adalah salah satu jenis obat golongan antikoagulan yang mencegah pembekuan darah dengan jalan menghambat pembentukan atau menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah. Meningkatkan efek antitrombin III dan menginaktivasi trombin (demikian juga dengan faktor koagulan IX, X, XI, XII dan plasmin) dan mencegah konversi fibrinogen menjadi fibrin, heparin juga menstimulasi pembebasan lipase lipoprotein.<sup>2,9</sup>



Gambar 1. Heparin/ kompleks AT-III menginaktivasi faktor koagulasi.<sup>9</sup>

AT-III merupakan penghambat faktor koagulasi yang lambat tanpa heparin. Heparin dengan pentasakarida yang berafinitas kuat mengikat AT-III dan menginduksi perubahan bentuk dari AT-III, dengan demikian mengubah AT-III dari penghambat faktor koagulasi yang lambat menjadi sangat cepat. AT-III

berikatan secara kovalen dengan faktor koagulasi dan heparin akan berdisosiasi dari kompleks tersebut, serta dapat digunakan kembali.<sup>9</sup>

### 2.1.1 Klasifikasi Heparin

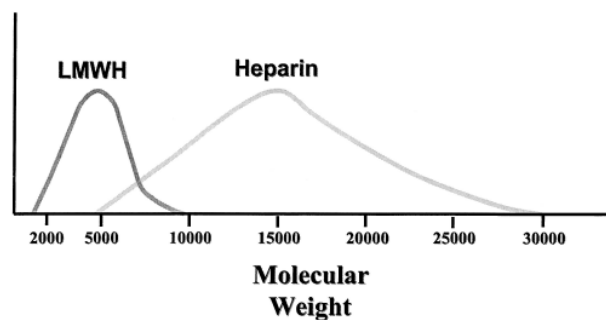
Berdasarkan struktur kimia dan berat molekulnya, heparin dikelompokkan sebagai berikut :

a. *Unfractionated Heparin (UHF)*

Berat molekul heparin berkisar dari 3.000 sampai 30.000d, dengan berat molekul rata-rata 15.000 (sekitar 45 rantai monosakarida). Heparin hanya diberikan secara intravena atau subkutan, karena tidak diabsorpsi baik oleh saluran cerna serta banyak dihancurkan oleh heparinase, suatu enzim di hepar.<sup>9,10</sup>

b. *Low Molekul Weight Heparin (LMWH)*

LMWH merupakan derivat dari UHF. LMWH termasuk glikosaminoglikan polisulfat yang mempunyai berat sekitar satu sepertiga berat molekul UFH. Berat molekul LMWH rata-rata 4.000 sampai 5.000d (sekitar 15 unit per molekul monosakarida) dengan kisaran 2.000 sampai 9.000d.<sup>9,10</sup>



Gambar 2. Berat molekul heparin dan LMWH.<sup>10</sup>

### 2.1.2 Penggunaan Heparin

Indikasi penggunaan heparin adalah untuk pencegahan serta pengobatan trombosis vena dan emboli paru. Pada penggunaan jangka panjang heparin juga dapat bermanfaat bagi pasien yang mengalami tromboemboli berulang meskipun telah mendapat antikoagulan oral. Selain itu, pada dosis rendah heparin juga dapat digunakan untuk pencegahan tromboemboli vena pada pasien beresiko tinggi, misalnya operasi tulang. Adapun faktor resiko dari terjadinya trombosis vena dapat dibagi menjadi 3, kelompok risiko, yaitu faktor tindakan bedah, faktor medikal dan faktor herediter/pasien.<sup>11</sup>

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

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

Faktor Hiperkoagulasi :

- 1) Antibodi Antifosfolipid, Lupus Antikoagulan
- 2) Homocysteinemia
- 3) Disfibrinogenemia
- 4) Gangguan Myeloproliferatif
- 5) Defisiensi Antithrombin

Faktor risiko terjadinya trombosis vena 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 trombosis vena sebelumnya.<sup>12</sup>

LMWH memiliki sedikit kelebihan dibandingkan dengan 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. Selain itu, frekuensi pemberiannya juga lebih sedikit bila dibandingkan dengan heparin standar. Namun, tidak semua keadaan pasien dapat diberi heparin berat molekul rendah,

seperti pada pasien dengan obesitas, berat badan kurang dari 50kg, dan penyakit ginjal berat.<sup>13</sup>

### **2.1.3 Resistensi Heparin**

Resistensi Heparin adalah istilah yang digunakan untuk mendefinisikan pasien yang memerlukan dosis tinggi heparin untuk memperpanjang APTT dalam sebuah terapi. Beberapa mekanisme ketahanan terhadap heparin telah diidentifikasi, termasuk defisiensi AT, peningkatan ekskresi heparin, peningkatan ikatan heparin binding protein, dan peningkatan kadar faktor VIII serta fibrinogen.<sup>10</sup>

Aprotinin dan nitrogliserin telah dilaporkan sebagai penyebab resistensi heparin, meskipun asosiasi dengan nitrogliserin masih kontroversial. Peningkatan faktor VIII termasuk mekanisme umum untuk resistensi heparin. Ini menyebabkan pemisahan efek antikoagulan heparin, yang diukur dengan APTT dan aktivitas anti-faktor Xa.<sup>9,10</sup>

### **2.1.4 Komplikasi penggunaan heparin**

Komplikasi utama pemberian heparin adalah perdarahan. Penelitian-penelitian akhir ini pada pasien tromboemboli vena yang mendapat heparin intravena terjadi perdarahan kurang dari 3%. Pada perdarahan ringan akibat heparin, cukup diatasi dengan menghentikan pemberian heparin. Tetapi bila perdarahan cukup berat perlu dihentikan secara cepat dan tepat dengan pemberian protamin yang diberikan melalui infus intravena.<sup>2,4</sup>

*Heparin induced thrombositopenia* (HIT) merupakan efek samping yang penting pada penggunaan heparin. HIT ringan bersifat sementara, dapat timbul pada sekitar 25% pasien. HIT ringan ini terjadi akibat agregasi trombosit yang diinduksi heparin. Sedangkan HIT berat terjadi akibat terbentuknya antibodi antiplatelet, dan didapat sekitar 5% pada pasien yang menerima heparin. Para ahli menyarankan jika pasien rentan terjadi trombositopenia, maka terapi heparin sebaiknya digantikan oleh fondaparinux.<sup>14</sup>

Penggunaan jangka panjang (selama 4-5 bulan) dengan dosis 15.000 U atau lebih setiap harinya dari heparin dapat mengakibatkan osteoporosis melalui mekanisme yang masih dalam penelitian lebih lanjut. Penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa penggunaan heparin ini akan menyebabkan pengeroposan tulang baik dengan peningkatan resorpsi tulang maupun penurunan laju pembentukan tulang. Kejadian osteoporosis pada heparin berat molekul rendah lebih kecil dari heparin standar.<sup>15</sup>

Reaksi alergi pada heparin juga bisa terjadi, karena heparin terbuat dari jaringan hewan. Beberapa penelitian juga telah dilakukan mengenai alergi terhadap heparin, tetapi karena kurang populer, prevalensinya rendah dan sulit untuk mendiagnosis maka banyak penelitian yang hasilnya kurang memuaskan. Gambaran pertama dari kasus alergi pada heparin dilakukan oleh Chernoff tahun 1951. Sejak saat itu, ada beberapa karya penelitian seperti Serradimigni tahun 1968 yang menggambarkan tiga kasus alergi terhadap heparin, dan Curry pada 1973. Umumnya hanya satu kasus yang dijelaskan di setiap publikasi karena ini adalah kasus yang jarang.<sup>16</sup>

### 2.1.5 Dosis penggunaan heparin

Dosis awal penggunaan heparin harus berdasarkan berat badan terkini. Pasien yang mempunyai resiko tinggi perdarahan, penyakit ginjal, dan gangguan hati harus sangat diperhatikan bila akan mendapat terapi heparin. Nilai masa protrombin (PT), APTT, serta jumlah trombosit harus diperiksa dahulu sebelumnya. Berikut ini adalah penyesuaian dosis heparin terhadap nilai APTT.<sup>17</sup> :

Nilai APTT	Dosis Heparin
Dosis terapeutik	80 unit/kg bolus, kemudian 18 U/kgBB/jam
APTT, <35 "	80 unit/kg bolus, kemudian tingkatkan 4 U/kgBB/jam
APTT, 35-45"	40 unit/kg bolus, kemudian tingkatkan 2 U/kgBB/jam
APTT, 46-70"	Tidak ada perubahan
APTT, 71-90"	Kurangi kecepatan infus, 2 U/kgBB/jam
APTT, >90"	Infus 1 jam, kemudian 3 U/kgBB/jam

Tabel 2. Penyesuaian dosis heparin berdasarkan berat badan terhadap nilai APTT.<sup>22</sup>

aPTT s	Dosis ulang, U	Stop pemberian, min	Perubahan rata-rata (dosis) dari pemberian 40/mL/jam. mL/jam	Waktu pemberian berikutnya
<50	5,000	0	+ 3 (+ 2,880)	6 jam
50-59		0	+ 3 (+ 2,880)	6 jam
60-85		0	0 (0)	Besok pagi
86-95		0	-2 (- 1,920)	Besok pagi
96-120		30	-2 (- 1,920)	6 jam
>120		60	- 4 (- 3,840)	6 jam

Tabel 3. Protokol penyesuaian dosis heparin.<sup>10</sup>

Sasaran terapi UFH yang harus dicapai adalah APTT 1,5 - 2,5 kali lipat, yang biasanya dicapai dengan dosis heparin  $\geq 30.000$  U/hari atau  $>1250$  U/jam. Metode yang sering dipakai adalah bolus intravena inisial diikuti dengan infus heparin kontinu. Normogram Cruikshank untuk dosis terapi heparin, yaitu dengan bolus UFH inisial 5000U diikuti dengan 1280 U/jam. Pada penelitian Cruikshank tersebut nilai sasaran APTT tercapai dalam 24-48 jam. Dosis heparin dititrasi menurut nilai APTT selanjutnya. Heparin dihentikan setelah *international normalized ratio* (INR) dalam rentang terapeutik, dan warfarin kemudian dapat dimulai.<sup>3,18</sup>

#### **2.1.6 Kontraindikasi penggunaan Heparin**

Pada pasien yang sedang mengalami perdarahan, atau cenderung mengalami perdarahan misalnya hemofilia, endokarditis akut, perdarahan intrakranial, lesi ulseratif terutama pada saluran cerna dikontraindikasikan menggunakan heparin. Selain itu juga dikontraindikasikan pada pasien yang memiliki alergi terhadap heparin guna mencegah reaksi hipersensitifitas yang merugikan.<sup>4,9</sup>

#### **2.1.7 Evaluasi penggunaan Heparin**

Adanya gangguan hemostasis dapat diketahui dengan melakukan beberapa pemeriksaan laboratorium yang dapat mengevaluasi aktivitas koagulasi dan aktivitas fibrinolisis. Sebelum terapi antikoagulan maka harus diperiksa jumlah trombosit, serta data awal tes hemostasis.<sup>19</sup>



Pada pemberian heparin standar, monitoring pemeriksaan laboratorium yang secara rutin dilakukan antara lain : trombosit, *plasma prothrombin time*, *INR* , *activated partial thromboplastin time*, *thrombine time*, Fibrinogen plasma, dan kadar D-Dimer. Dalam hal ini, tes APTT paling banyak dilakukan. APTT dipantau sekitar 6 jam setelah bolus suntikan heparin, dan terus dipantau sedikitnya setiap hari.<sup>2,20</sup>

Uji laboratorium menilai fungsi trombosit salah satunya adalah hitung Trombosit. Uji ini merupakan cara paling cepat dan sederhana, tetapi kurang akurat. Jumlah trombosit dapat dihitung secara manual dan elektronik. Harga normal 150.000 sampai 450.000 sel/ $\mu$ L.<sup>3</sup>

Pada heparin berat molekul rendah, monitoring laboratorium tidak terlalu sering dilakukan. Tetapi pada pasien yang mengalami obesitas dan insufisiensi ginjal lebih baik dilakukan. Selain itu, disarankan juga untuk memonitoring pasien hamil yang menerima heparin berat molekul rendah, pemeriksaan nilai anti-Xa adalah yang paling direkomendasikan.<sup>9</sup>

## **2.2 Prothrombin Time (PT)/ Masa Protrombin Plasma**

Protrombin disintesis oleh hati dan merupakan prekursor tidak aktif dalam proses pembekuan. Protrombin dikonversi menjadi thrombin oleh tromboplastin yang diperlukan untuk membentuk bekuan darah. Uji masa protrombin (*prothrombin time*, PT) untuk menilai kemampuan faktor koagulasi jalur ekstrinsik dan jalur bersama, yaitu : faktor I (fibrinogen), faktor II (prothrombin),

faktor V (proakselerin), faktor VII (prokonvertin), dan faktor X (faktor Stuart). Perubahan faktor V dan VII akan memperpanjang PT selama 2 detik atau 10% dari nilai normal.<sup>20,21</sup>

Pada penyakit hati PT memanjang karena sel hati tidak dapat mensintesis protrombin. PT memanjang karena defisiensi faktor koagulasi ekstrinsik dan bersama jika kadarnya <30%. International Committee for Standardization in Hematology (ICSH) menganjurkan tromboplastin jaringan yang digunakan harus distandardisasi dengan tromboplastin rujukan dari WHO untuk mendapatkan *International Sensitivity Index (ISI)*.<sup>20,21</sup>

*International Normalized Ratio (INR)* adalah satuan yang lazim digunakan untuk pemantauan pemakaian antikoagulan oral. INR didapatkan dengan membagi nilai PT yang didapat dengan nilai PT normal kemudian dipangkatkan dengan ISI. INR merupakan rancangan untuk memperbaiki proses pemantauan terhadap terapi warfarin sehingga INR digunakan sebagai uji terstandarisasi internasional untuk PT. INR dirancang untuk pemberian terapi warfarin jangka panjang dan hanya boleh digunakan setelah respons klien stabil terhadap warfarin. Stabilisasi memerlukan waktu sedikitnya seminggu. Standar INR tidak boleh digunakan jika klien baru memulai terapi warfarin guna menghindari hasil yang salah pada uji penetapan.<sup>20,21</sup>

Bahan pemeriksaan untuk uji PT adalah plasma sitrat yang diperoleh dari sampel darah vena dengan antikoagulan trisodium sitrat 3.2% (0.109M) dengan perbandingan 9:1. Darah sitrat harus diperiksa dalam waktu selambat- lambatya

2 jam setelah pengambilan. Sampel diputar selama 10 menit dengan kecepatan 2.500x. Plasma dipisahkan dan disimpan pada suhu  $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ . Penyimpanan sampel plasma pada suhu  $2-8^{\circ}\text{C}$  menyebabkan teraktivasinya faktor VII (prokonvertin) oleh sistem kalikrein.<sup>21</sup>

PT dapat diukur secara manual (visual), fotooptik atau elektromekanik. Teknik manual memiliki bias individu yang sangat besar sehingga tidak dianjurkan lagi. Tetapi pada keadaan dimana kadar fibrinogen sangat rendah dan tidak dapat dideteksi dengan alat otomatis, metode ini masih dapat digunakan. Metode otomatis dapat memeriksa sampel dalam jumlah besar dengan cepat dan teliti. Prinsip pengukuran PT adalah menilai terbentuknya bekuan bila ke dalam plasma yang telah diinkubasi ditambahkan campuran tromboplastin jaringan dan ion kalsium. Reagen yang digunakan adalah kalsium tromboplastin, yaitu tromboplastin jaringan dalam larutan  $\text{CaCl}_2$ .<sup>21</sup>

Beberapa jenis tromboplastin yang dapat dipergunakan misalnya : Tromboplastin jaringan berasal dari emulsi ekstrak organ otak, paru atau otak dan paru dari kelinci dalam larutan  $\text{CaCl}_2$  dengan pengawet sodium azida (mis. Neoplastine CI plus) Tromboplastin jaringan dari plasenta manusia dalam larutan  $\text{CaCl}_2$  dan pengawet (mis. Thromborel S).<sup>21</sup>

Nilai normal uji PT adalah 11-13.5 detik. Namun hasil ini bisa bervariasi untuk setiap laboratorium tergantung pada peralatan dan reagen yang digunakan. Pemberian heparin dapat meningkatkan nilai PT karena terjadi pemanjangan waktu pembekuan darah. Pemanjangan tersebut masih dapat dikatakan dalam

batas aman untuk tidak terjadi perdarahan jika *International Normalized Ratio* (INR) kurang dari 2. INR adalah rasio PT setelah pemberian heparin dengan PT normal.<sup>21</sup>

Hasil PT memanjang terjadi pada : Penyakit hati (sirosis hati, hepatitis, abses hati, kanker hati, *jaundice*), afibrinogenemia, defisiensi faktor koagulasi (II, V, VII, X), *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dan fibrinolisis. Sedangkan hasil memendek dapat terjadi pada tromboflebitis, infark miokardial, embolisme pulmonal. Serta pengaruh obat : barbiturate, digitalis, diuretic, difenhidramin (Benadryl), kontrasepsi oral, dan rifampin.

Faktor yang dapat mempengaruhi temuan laboratorium :

1. Sampel darah membeku
2. Membiarkan sampel darah sitrat disimpan pada suhu kamar selama beberapa jam
3. Diet tinggi lemak (pemendekan PT)
4. Penggunaan alkohol (pemanjangan PT) dapat menyebabkan perubahan endogen dari produksi PT.<sup>23,24</sup>

### **2.3 Masa Tromboplastin Parsial Teraktivasi/ *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT)**

Tromboplastin parsial adalah fosfolipid yang berfungsi sebagai pengganti platelet factor 3 (PF3), dapat berasal dari manusia, tumbuhan dan hewan, dengan aktivator seperti kaolin, ellagic acid, micronized silica atau celite. Reagen

komersil yang dipakai misalnya CK Prest 2 yang berasal dari jaringan otak kelinci dengan kaolin sebagai aktivator. Reagen Patrhrombin SL menggunakan fosfolipid dari tumbuhan dengan aktivator micronized silica.<sup>22</sup>

Masa tromboplastin parsial teraktivasi (activated partial thromboplastin time, APTT) adalah uji laboratorium untuk menilai aktifitas faktor koagulasi jalur intrinsik dan jalur bersama, yaitu faktor XII (faktor Hagemen), pre-kalikrein, kininogen, faktor XI (plasma tromboplastin antecedent, PTA), Faktor IX (factor Christmas), faktor VIII (antihemophilic factor, AHF), faktor X (faktor Stuart), faktor V (proakselerin), faktor II (protrombin) dan faktor I (fibrinogen).<sup>20,22</sup>

Tes ini untuk monitoring terapi heparin atau adanya circulating anticoagulant. APTT memanjang karena defisiensi faktor koagulasi instrinsik dan bersama jika kadarnya < 7 detik dari nilai normal, maka hasil pemeriksaan itu dianggap abnormal. APTT memanjang dijumpai pada :

#### 1. Defisiensi bawaan

Jika PPT normal kemungkinan kekurangan :

- Faktor VIII
- Faktor IX
- Faktor XI
- Faktor XII

Jika faktor-faktor koagulasi tersebut normal, kemungkinan kekurangan HMW kininogen (Fitzgerald factor), defisiensi vitamin K, defisiensi protrombin, hipofibrinogenemia. Defisiensi didapat dan kondisi abnormal seperti : Penyakit

hati (sirosis hati) Leukemia (mielositik, monositik) Penyakit Von Willebrand (hemophilia vaskular) Malaria Koagulopati konsumtif, seperti pada *disseminated intravascular coagulation* (DIC) *Circulating anticoagulant* (antiprothrombinase atau *circulating anticoagulant* terhadap suatu faktor koagulasi) Selama terapi antikoagulan oral atau heparin.<sup>22</sup>

Penetapan Pemeriksaan APTT dapat dilakukan dengan cara manual (visual) atau dengan alat otomatis (koagulometer), yang menggunakan metode fotooptik dan elektro-mekanik. Teknik manual memiliki bias individu yang sangat besar sehingga tidak dianjurkan lagi. Tetapi pada keadaan dimana kadar fibrinogen sangat rendah dan tidak dapat dideteksi dengan alat otomatis, metode ini masih dapat digunakan. Metode otomatis dapat memeriksa sampel dalam jumlah besar dengan cepat dan teliti.<sup>22</sup>

Prinsip dari uji APTT adalah menginkubasikan plasma sitrat yang mengandung semua faktor koagulasi intrinsik kecuali kalsium dan trombosit dengan tromboplastin parsial (fosfolipid) dengan bahan pengaktif (mis. kaolin, ellagic acid, mikronized silica atau celite koloidal). Setelah ditambah kalsium maka akan terjadi bekuan fibrin. Waktu koagulasi dicatat sebagai APTT.<sup>22</sup>

Bahan pemeriksaan yang digunakan adalah darah vena dengan antikoagulan trisodium sitrat 3.2% (0.109M) dengan perbandingan 9:1. Gunakan tabung plastik atau gelas yang dilapisi silikon. Sampel dipusingkan selama 15 menit dengan kecepatan 2.500x. Plasma dipisahkan dalam tabung plastik tahan 4 jam pada suhu  $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ . Jika dalam terapi heparin, plasma masih stabil dalam 2 jam pada suhu

20±5°C kalau sampling dengan antikoagulan citrate dan 4 jam pada suhu 20±5°C kalau sampling dengan tabung CTAD.<sup>22</sup>

Nilai normal uji APTT adalah 20 – 35 detik, namun hasil ini bisa bervariasi untuk tiap laboratorium tergantung pada peralatan dan reagen yang digunakan. pemberian heparin dapat meningkatkan nilai APTT karena terjadi pemanjangan waktu pembekuan darah. Pemanjangan tersebut masih dapat dikatakan dalam batas aman untuk tidak terjadi perdarahan jika nilai APTT setelah pemberian heparin 1,5 - 2,5 dari nilai APTT normal. Faktor yang dapat mempengaruhi temuan laboratorium :

- Pembekuan sampel darah
- Sampel darah hemolisis atau berbusa
- Pengambilan sampel darah pada jalur intravena (misal pada infus heparin).<sup>5,22,23</sup>