

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Trombosis Vena Dalam (TVD)

2.1.1. Definisi

Trombosis adalah terbentuknya bekuan darah dalam pembuluh darah. Trombus atau bekuan darah dapat terbentuk pada vena, arteri, jantung, atau mikrosirkulasi dan menyebabkan komplikasi akibat obstruksi atau emboli.¹⁵ 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.¹⁶

Trombosis Vena Dalam (DVT) merupakan penggumpalan darah yang terjadi di pembuluh balik (vena) sebelah dalam. Terhambatnya aliran pembuluh balik merupakan penyebab yang sering mengawali TVD. Penyebabnya dapat berupa penyakit pada jantung, infeksi, atau imobilisasi lama dari anggota gerak.¹⁷

2.1.2. Epidemiologi

Insiden DVT di Amerika Serikat adalah 159 per 100 ribu atau sekitar 398 ribu per tahun. Tingkat fatalitas TVD yang sebagian besar diakibatkan oleh emboli pulmonal sebesar 1% pada pasien muda hingga 10% pada pasien yang lebih tua.¹⁶

Tanpa profilaksis, insidensi TVD yang diperoleh di rumah sakit adalah 10-40% pada 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.¹⁸

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. Virchow mengungkapkan suatu *triad* yang merupakan dasar terbentuknya trombus. Hal ini dikenal sebagai Triad Virchow. Triad ini terdiri dari: 1. Gangguan pada aliran darah yang mengakibatkan stasis, 2. Gangguan pada keseimbangan prokoagulan dan antikoagulan yang menyebabkan aktivasi faktor pembekuan, dan 3. Gangguan pada dinding pembuluh darah (endotel) yang menyebabkan prokoagulan.¹⁵

Trombosis terjadi jika keseimbangan antara faktor trombogenik dan mekanisme protektif terganggu. 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

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 arteri, karena aliran yang cepat, terdiri dari trombosit yang diikat oleh fibrin yang tipis, sedangkan trombus vena terutama terbentuk di daerah stasis dan terdiri dari eritrosit dengan fibrin dalam jumlah yang besar dan sedikit trombosit.¹⁵

2.1.4. Faktor Resiko

Faktor-faktor resiko dari TVD adalah sebagai berikut :¹⁹

1. Duduk dalam waktu yang terlalu lama, seperti saat mengemudi atau sedang naik pesawat terbang.

Ketika kaki kita berada dalam posisi diam untuk waktu yang cukup lama, otot-otot kaki kita tidak berkontraksi sehingga mekanisme pompa otot tidak berjalan dengan baik.

2. Memiliki riwayat gangguan penggumpalan darah.

Ada beberapa orang yang memiliki faktor genetic yang menyebabkan darah dapat menggumpal dengan mudah.

3. *Bed Rest* dalam keadaan lama, misalnya rawat inap di rumah sakit dalam waktu lama atau dalam kondisi paralisis.
4. Cedera atau pembedahan

Cedera terhadap pembuluh darah vena atau pembedahan dapat memperlambat

aliran darah dan meningkatkan resiko terbentuknya gumpalan darah. Penggunaan anestesia selama pembedahan mengakibatkan pembuluh vena mengalami dilatasi sehingga meningkatkan resiko terkumpulnya darah dan terbentuk trombus.

5. Kehamilan

Kehamilan menyebabkan peningkatan tekanan di dalam pembuluh vena daerah kaki dan pelvis. Wanita-wanita yang memiliki riwayat keturunan gangguan penjadalan darah memiliki resiko terbentuknya trombus.

6. Kanker

Beberapa penyakit kanker dapat meningkatkan resiko terjadinya trombus dan beberapa pengelolaan kanker juga meningkatkan resiko terbentuknya trombus

7. Inflammatory bowel syndrome

8. Gagal jantung

Penderita gagal jantung juga memiliki resiko TVD yang meningkat dikarenakan darah tidak terpompa secara efektif seperti jantung yang normal

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.

2.1.5. Diagnosis

Anamnesis dan pemeriksaan fisik merupakan hal yang sangat penting dalam pendekatan pasien dengan dugaan trombosis. 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.¹⁵

Pada pemeriksaan fisis, tanda-tanda klinis yang klasik tidak selalu ditemukan. Gambaran klasik TVD adalah edema tungkai unilateral, eritema, hangat, nyeri, dapat diraba pembuluh darah superfisial, dan tanda Homan yang positif (sakit di calf atau di belakang lutut saat dalam posisi dorsoflexi).¹⁵

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 adanya trombosis jika hasilnya negatif. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas 93%, spesivitas 77% dan nilai prediksi negatif 98% pada TVD proksimal, sedangkan pada TVD daerah betis sensitifitasnya 70%.¹⁵

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 asimptomatik, 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.¹⁵

Akan tetapi tujuan utama dari pemeriksaan penunjang adalah untuk menegakkan diagnosis TVD secara cepat dan aman, oleh karena itu kombinasi dari hasil pemeriksaan fisik dan pengukuran kadar D-Dimer merupakan pilihan pertama dalam diagnosis.²⁰ Pengukuran dengan menggunakan trombosit juga dapat dilakukan. Cara ini merupakan cara yang paling cepat dan praktis, hanya saja kurang akurat disebabkan bias yang ditimbulkan oleh mesin penganalisa trombosit. Bias yang didapat berkisar antara 10.000 – 80.000/cc.

2.1.6. 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. Resiko tromboemboli pada pasien yang menjalani operasi tanpa tromboprolifaksis digambarkan pada tabel 1.¹⁵

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

Derajat Resiko	TVD Betis (%)	TVD Proksimal (%)	Pencegahan
Resiko rendah	2	0,4	Tidak ada terapi khusus
Resiko sedang	10-20	2-4	LDUH / 12 jam
Resiko tinggi	20-40	4-8	LDUH / 8 jam
Resiko sangat tinggi	40-80	10-20	LMWH

Resiko rendah : Operasi minor pada pasien usia <40 tahun tanpa faktor resiko tambahan

Resiko sedang : Operasi minor pada pasien dengan faktor resiko tambahan, operasi bukan mayor pada pasien 40-60 tahun tanpa faktor resiko tambahan, operasi mayor pada pasien <40 tahun tanpa faktor resiko tambahan

Resiko tinggi : Operasi bukan mayor pada pasien >60 tahun atau dengan faktor resiko tambahan, operasi mayor pada pasien >40 tahun atau dengan faktor resiko tambahan

Resiko sangat tinggi : Operasi mayor pada pasien >40 tahun dengan + riwayat tromboemboli vena, kanker, atau *hypercoagulable state* molecular, artroplasti panggul atau lutut, operasi fraktur panggul, trauma mayor, cedera tulang belakang

Metode pencegahan terhadap TVD saat ini adalah ambulasi dini, *graduated compression stockings*, *pneumatic compression devices*, dan antikoagulan seperti warfarin, UFH subkutan, dan LMWH.²¹

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.²¹

Pencegahan 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 TVD pada pasien resiko menengah sampai resiko tinggi, dengan sedikit peningkatan komplikasi perdarahan. Pada pasien ginekologi penggunaan heparin telah dibandingkan dengan control, dimana dijumpai penurunan resiko TVD pada kelompok yang menggunakan heparin dibandingkan dengan control (3% vs 29%), dengan pemberian 5000 U UFH subkutan 2 jam sebelum operasi dan pasca operasi dua kali sehari selama 7 hari.²²

LMWH diperkenalkan sebagai profilaksis dengan beberapa kelebihan seperti pemberian hanya 1 kali sehari dan keuntungan teoritis berkurangnya resiko perdarahan. Beberapa penelitian telah membandingkan penggunaan LMWH dalteparin 2500 U satu kali sehari dengan UFH 5000 U dua kali sehari untuk perioperative operasi abdominal, dan tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam hal kejadian TVD ataupun episode perdarahan.²²

Pemilihan metode profilaksis bergantung pada penilaian resiko tromboemboli, apakah resiko ringan, sedang, tinggi, maupun sangat tinggi.

2.2. Heparin

Heparin merupakan injectable antikoagulan, yang bekerja cepat dan sering digunakan untuk kasus darurat penghambat kerja trombus. Heparin yang sering

disebut sebagai *unfractionated heparin* (UFH), berasal dari bahasa Yunani hepar yang berarti liver.²³

Heparin adalah suatu campuran heterogen dari mukopolisakarida bersulfat. Obat ini terikat ke permukaan sel endotel aktivitas biologinya bergantung pada penghambat protease plasma antitrombin III.²⁴ 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, daripada sebagai antikoagulan, tujuan utama dari sekresi heparin adalah untuk pertahanan terhadap bakteri dan material asing.²⁵

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 TVD, okluasi arteri akut atau infark miokard akut. Obat ini juga digunakan untuk profilaksis tromboemboli vena selama operasi dan untuk mempertahankan sirkulasi ekstrakorporal (misalnya mesin dialysis) untuk mencegah trombosis.²⁶ 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 angioplasty koroner atau pemasangan stent, dan selama operasi yang membutuhkan bypass kardiopulmonar. Heparin juga digunakan untuk pasien *disseminated intravascular coagulation* (DIC) tertentu.²⁷

Heparin dosis rendah efektif untuk pencegahan tromboemboli vena pada pasien beresiko tinggi, misalnya operasi tulang. Preparat heparin berat molekul rendah seperti eneksaparin, dalteparin diindikasikan untuk pencegahan tromboemboli vena. Selain itu akhir-

akhir ini dibuktikan juga efektif untuk pengobatan trombosis vena, emboli paru, dan angina tidak stabil.²⁷

2.2.2. Farmakodinamik

2.2.2.1. Mekanisme Kerja

Efek antikoagulan heparin timbul karena ikatannya dengan AT-III. AT-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 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.²⁷

Hanya sekitar 1/3 molekul heparin yang dapat terikat kuat dengan AT-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.²⁷

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.²⁷

2.2.2.2. 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 dbandingkan daerah dengan senyawa oksalat atau sitrat.²⁷

Sampel darah yang diambil melalui kanula IV, 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.²⁷

2.2.2.3. Monitoring terapi

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 (PT)* 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.²⁷

2.2.3. Farmakokinetik

Heparin tidak diabsorpsi secara oral, karena itu diberikan secara Subkutan (SK) atau Intravena (IV). Pemberian secara SK bioavailabilitasnya bervariasi, mula kerjanya lambat 1-2 jam tetapi masa kerjanya lebih lama. Heparin berat molekul rendah diabsorpsi lebih teratur. Suntikan IM dapat menyebabkan terjadinya hematoma yang besar pada tempat suntikan dan

absorbsinya tidak teratur serta tidak dapat diramalkan. Efek antikoagulan segera timbul pada pemberian suntikan bolus IV dengan dosis terapi, dan terjadi kira-kira 20-30 menit setelah suntikan SK. Heparin cepat dimetabolisme terutama di hati. Masa paruhnya tergantung dosis yang digunakan, suntikan IV 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 hepatis 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 IV.²⁷

2.2.4. 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 peptic, dan gangguan fungsi trombosit. Selama masa tromboemboli akut, resistensi atau toleransi terhadap heparin dapat terjadi, dan karena itu efek anti-koagulan harus dimonitor dengan tes pembekuan darah misalnya aPTT.²⁷

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 dihenikan secara cepat, dengan pemberian protamin sulfat, suatu antagonis heparin yang diberikan melalui invus IV secara

lambat.²⁷

2.2.5. Kontraindikasi

Heparin dikontraindikasikan pada pasien yang sedang mengalami perdarahan atau cenderung mengalami perdarahan misalnya :²⁷

- Pasien hemophilia
- Permeabilitas kapiler yang meningkat
- *Threatened abortion*
- Endokarditis bakterial subakut
- Perdarahan intrakranial
- Lesi ulseratif terutama pada saluran cerna
- Anesthesia 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.²⁷

2.2.6. Posologi

Untuk pengobatan tromboemboli vena dimulai dengan satu suntukan bolus 5000 U, diikuti dengan 1200-1600 U/jam yang diberikan melalui infus IV. Kisaran terapeutik heparin standar umumnya dicapai bila kadar heparin plasma 0,3-0,7 U/mL yang ditentukan dengan suatu *assay anti-faktorXa*. 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.²⁷

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.²⁷

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.²⁷

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.²⁷

2.3. Sakit kritis

Sakit kritis (critical ill) 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.²⁸

2.4. Trombosit

2.4.1. Ciri-ciri Fisik dan Kimia dari Trombosit

Trombosit berbentuk bulat kecil atau cakram oval dengan diameter 2-4 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 150.000-350.000 per microliter.²⁹

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 :

- Molekul aktin dan myosin sama seperti yang terdapat dalam sel otot polos
- Sisa-sisa retikulum endoplasma dan apparatus golgi
- Mitokondria dan system enzim
- System enzim yang mensintesis prostaglandin
- Suatu protein penting yang disebut faktor stabilisasi fibrin
- Faktor pertumbuhan yang dapat menyebabkan penggandaan dan pertumbuhan sel endotel pembuluh daraha.

Membran sel trombosit juga penting. Di permukaannya 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.²⁹

2.4.2. Mekanisme Sumbat Trombosit

Trombosit melakukan perbaikan terhadap pembuluh yang rusak didasarkan pada beberapa fungsi yang penting dari trombosit itu sendiri. Pada waktu trombosit bersinggungan dengan permukaan pembuluh yang rusak, misalnya dengan serat kolagen di dinding pembuluh atau bahkan 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 menyebabkan pelepasan granula yang mengandung berbagai bahan aktif; trombosit itu menjadi lengket sehingga melekat pada serat kolagen; mensekresi 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 menyebabkannya 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 tambahan, sehingga membentuk sumbat trombosit. Sumbat ini pada mulanya longgar, namun biasanya berhasil menghalangi hilangnya darah bila luka di pembuluh ukurannya kecil.²⁹

2.4.3. Mekanisme Pembekuan Darah

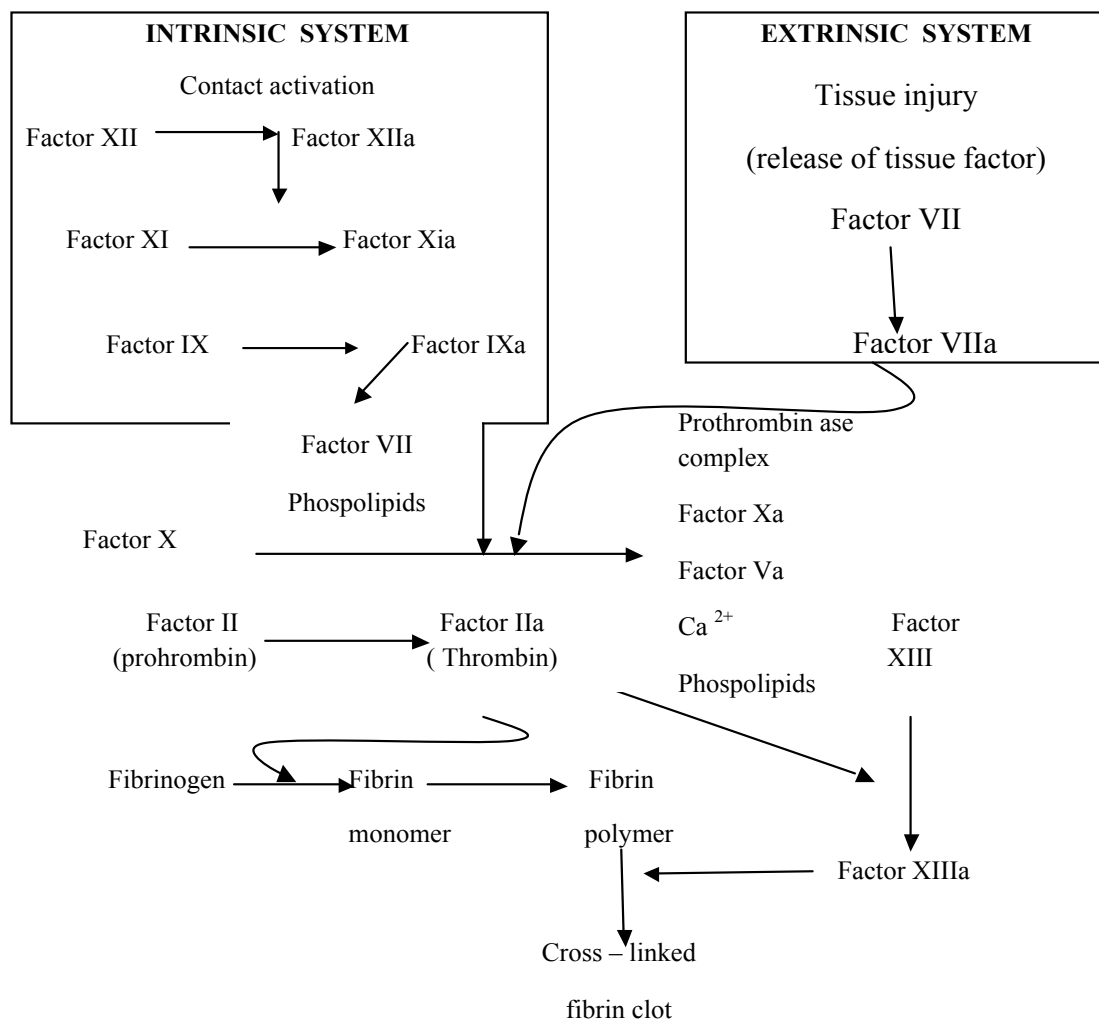
Lebih dari 50 macam zat penting yang mempengaruhi pembekuan darah telah ditemukan dalam darah dan jaringan, beberapa di antaranya mempermudah terjadinya pembekuan disebut *prokoagulan* dan yang lain menghambat pembekuan, disebut *antikoagulan*. Dalam keadaan normal, antikoagulan lebih dominan sehingga darah tidak membeku, tetapi bila pembuluh darah rusak, prokoagulan di daerah yang rusak menjadi teraktivasi dan melebihi aktivitas antikoagulan, dan bekuan pun terbentuk.²⁹

Peneliti-peneliti dalam bidang pembekuan darah semuanya setuju bahwa pembekuan darah terjadi melalui tiga langkah utama.²⁹

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 mejadi trombin.
3. Trombin bekerja sebagai enzim untuk mengubah *fibrinogen* menjadi *benang fibrin* yang merangkai trombosit, sel darah, dan plasma untuk membentuk bekuan.



Gambar 1. Kaskade Koagulasi

2.5. Trombositopenia yang Disebabkan Oleh Heparin (HIT)

Efek samping lainnya dari pemberian heparin adalah dapat terjadinya penurunan jumlah trombosit yang diinduksi oleh heparin (*heparin induced thrombocytopenia*).

Mekanisme terjadinya efek samping ini adalah, pada dasarnya pada proses terjadinya trombositopenia yang diinduksi heparin, heparin sulfat menjadi haptan dan menjadi target dari sistem imun penderita. Pada penderita HIT, sistem imun membentuk suatu antibodi melawan heparin saat heparin berikatan dengan protein *platelet factor 4 (PF4)*. Antibodi yang terbentuk biasanya berupa IgG.

Antibodi IgG ini berikatan dengan heparin dan PF4 di dalam aliran darah. Antibodi lalu berikatan dengan reseptor Fc γ IIa, suatu protein yang terdapat pada permukaan trombosit. Ini menyebabkan terjadinya aktivasi trombosit dan menginisiasi pembentukan jendalan darah. Hal ini menyebabkan menurunnya jumlah trombosit dan mengarah pada HIT.