

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Trombosis adalah terbentuknya bekuan darah dalam pembuluh darah, yang berasal dari komponen-komponen darah. Trombus atau bekuan darah ini dapat terbentuk pada vena, arteri, jantung atau mikrosirkulasi dan apabila lepas dapat menyebabkan emboli.¹ Tromboemboli vena (TEV) terdiri dari *deep venous thrombosis* (DVT) dan emboli paru (EP). Tromboemboli vena merupakan penyakit dengan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi, dan dapat terjadi pada pasien-pasien yang dirawat di rumah sakit.²

Penelitian dari Eropa Barat, Amerika Utara, Australia, dan Argentina menghasilkan data yang konsisten dengan angka kejadian TEV per tahun berkisar antara 0,75-2,69 per 1000 individu. Angka kejadian meningkat antara 2-7 per 1.000 individu pada usia > 70 tahun.³ Angka kejadian TEV pada orang Eropa diperkirakan 104-183 per 100.000 orang per tahun. Di Amerika Serikat, diperkirakan 900.000 insiden DVT dan emboli paru per tahun dengan angka kematian 300.000.⁴ White *et al* (2009) pada analisis data *California Discharge* mendapat bahwa kejadian TEV lebih banyak pada ras Afrika Amerika (138 per 100.000) dibandingkan Hispanik (61 per 100.000) dan Asia Pasifik (29 per 100.000).⁵

Pada tahun 2007 dilaporkan bahwa lebih dari satu juta kejadian TEV per tahun di Uni Eropa dan sepertiganya bermanifestasi sebagai emboli paru.⁶ Tromboemboli vena yang didapat di rumah sakit merupakan penyebab kematian yang sering terjadi. Pada awalnya TEV dianggap sebagai komplikasi dari tindakan

bedah, namun ternyata 80% kejadian TEV terjadi pada pasien rawat inap yang tidak mengalami operasi. Pasien rawat inap memiliki risiko 100 kali lebih tinggi untuk mengalami TEV dibandingkan komunitas umum.⁷

Faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian TEV di RS di antaranya penyakit kritis, *inflammatory bowel disease*, kanker aktif, riwayat TEV, imobilisasi, kondisi trombofilia, trauma atau tindakan operasi, usia lanjut, gagal nafas, gagal jantung, stroke iskemik, infark miokard akut, infeksi akut, penyakit reumatologi, obesitas, dan terapi hormon.⁷ Faktor risiko kunci terjadinya TEV adalah imobilisasi dan stasis vena.⁸ Gibbs (1957) menemukan 15% pasien dengan tirah baring kurang dari 1 minggu sebelum meninggal mempunyai trombosis vena pada otopsi, dan insidennya meningkat 80% pada pasien yang terbaring dalam periode lama.⁹ Adanya stasis aliran vena berkaitan langsung dengan kondisi imobilisasi, dimana imobilisasi didefinisikan sebagai kehilangan gerakan anatomik akibat perubahan fungsi fisiologis.¹⁰

Faktor-faktor tersebut merupakan suatu kondisi inflamasi yang akan menginduksi aktivasi koagulasi akibat terbentuknya sitokin proinflamasi (*tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *interleukin-1* (IL-1) dan *interleukin-6* (IL-6)). Selama inflamasi terjadi, induksi *tissue factor* (TF) diekspresikan predominan oleh monosit dan makrofag. Komplek *tissue factor* – faktor VIIa dapat mengaktivasi faktor IX dan faktor X. Faktor X kemudian akan teraktivasi menjadi faktor Xa yang mengaktivasi prothrombin menjadi trombin.^{11,12}

Berbagai mediator hemostasis protrombik dapat meningkat pada TEV, di antaranya *prothrombin fragment 1+2* (F1+2), kompleks *thrombin antithrombin* (TAT) dan fibrinopeptida A (FPA), serta dapat digunakan dalam menilai efikasi

pemberian antikoagulan. Konversi protrombin menjadi trombin merupakan kunci pada koagulasi, dan F1+2 merupakan peptida yang teraktivasi dan dihasilkan selama pembentukan trombin. Saat sistem koagulasi teraktivasi selama kondisi patologis, hanya sejumlah kecil protrombin yang bersirkulasi diubah menjadi trombin (< 1%), dan langsung berikatan dengan antitrombin membentuk kompleks TAT. Sehingga pengukuran langsung kadar trombin tidak bisa menggambarkan proses pembentukan trombin secara keseluruhan. Untuk itu pengukuran F1+2 dan kompleks TAT dapat dijadikan indikasi peningkatan aktivitas koagulasi berupa adanya pembentukan trombin. Sebagian trombin yang tersisa akan mengaktivasi fibrinogen menjadi fibrin dan peningkatan aktivitas tersebut dapat dilihat melalui peningkatan kadar FPA.^{13,14}

Penelitian oleh Sukorini S dkk (2016) menemukan peningkatan F1+2, FPA dan kompleks TAT pada pasien TEV dibandingkan dengan subjek kontrol.¹⁵ Wexel *et al* (2017) menemukan peningkatan F1+2 pada pasien suspek TEV sesuai dengan pencitraan TEV.¹⁶

Kadar F1+2 dan kompleks TAT yang meningkat dapat menggambarkan fase awal trombosis, tapi spesifisitas F1+2 untuk trombosis lebih tinggi dibanding kompleks TAT sehingga pemeriksaan F1+2 dianggap *marker* paling penting untuk mendeteksi trombosis fase awal. Sedangkan FPA memiliki waktu paruh yang singkat yaitu 3-5 menit, dan antibodi yang digunakan untuk pemeriksaan FPA bereaksi terhadap *N-terminal sequence* pada rantai A α yang berikatan dengan molekul fibrinogen sehingga menyebabkan peningkatan palsu kadar FPA, serta dapat ditemukan normal pada 15% kasus trombosis. Hal ini menunjukkan keterbatasan FPA dalam mendeteksi adanya trombosis.¹³

Risiko TEV pada pasien rawat inap di rumah sakit masih kurang mendapat perhatian. Penelitian yang dilakukan oleh Djumhana dkk pada 401 pasien yang dirawat di tiga RS di Jakarta pada Desember 2009 sampai November 2011 menunjukkan hanya 188 pasien (46,9%) yang mendapatkan antikoagulan profilaksis.¹⁷ Oleh karena itu identifikasi pasien dengan risiko TEV penting untuk tindakan profilaksis dengan tujuan menurunkan angka kejadian TEV. Tanpa profilaksis, risiko pasien dengan *acute medical illness* akan menjadi TEV adalah 10-20%.¹⁸

Penelitian menunjukkan bahwa sekitar 50-67% kasus TEV pada pasien-pasien dengan *acute medical illness* dapat dicegah dengan profilaksis yang tepat. Streiff dan Lau (tahun 2012) dalam penelitian meta analisis sembilan *randomized control trial* (RCT) yang menggunakan profilaksis *unfractionated heparin* (UFH), *low molecular weight heparin* (LMWH) atau fondaparinux pada 8.617 pasien yang dirawat di rumah sakit, didapatkan penurunan risiko DVT 51%, emboli paru 49% dan emboli paru fatal 54% meskipun ada kecenderungan untuk mengalami perdarahan yang lebih besar.¹⁹

Tromboemboli vena juga menyebabkan peningkatan beban finansial pada anggaran kesehatan. Penelitian di Italia membuktikan bahwa biaya penatalaksanaan TEV empat kali lebih besar dibandingkan dengan biaya profilaksis TEV. Karena itu *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) merekomendasikan penilaian formal risiko TEV pada seluruh pasien yang masuk RS bersamaan dengan keputusan pemberian profilaksis, pertimbangan relevansi kontraindikasi profilaksis farmakologis dan mekanik.²⁰

Panduan *American College of Chest Physicians* (ACCP) dan *International Union of Angiology* merekomendasikan agar pasien *acute medical illness* yang dirawat dengan gagal jantung kongestif dan gagal nafas berat atau terbatas di tempat tidur dan memiliki lebih dari satu faktor risiko tambahan harus mendapat profilaksis TEV. Panduan ACCP 2012 juga merekomendasikan pemberian antikoagulan tromboprofilaksis dengan LMWH, UFH dosis rendah 2 atau 3 kali per hari atau fondaparinux untuk pasien *acute medical illness* yang dirawat dengan risiko tinggi TEV dan mempertimbangkan risiko perdarahan.^{21,22,23}

Panduan *American Society of Hematology* (ASH) 2018 merekomendasikan pemberian antikoagulan parenteral profilaksis (LMWH, UFH atau fondaparinux) pada pasien dengan *acute medical illness* dan menyarankan penggunaan LMWH dibandingkan UFH.²³ Perhimpunan dokter *intensive care* Indonesia dalam konsensus penatalaksanaan TEV pada penyakit kritis tahun 2019 menyarankan pemberian sedini mungkin tromboprofilaksis antikoagulan pada pasien penyakit kritis dengan risiko tinggi TEV bila tidak didapatkan kontraindikasi sampai pasien mobilisasi atau melewati masa kritis.²⁴

Penelitian Zenahlikova *et al* (2010) menemukan peningkatan kadar F1+2 pada pasien rawatan ICU dengan sepsis berat dan menurun kadarnya dengan pemberian LMWH.²⁵ Peternel *et al* (2002) melakukan pemeriksaan serial kadar F1+2 terhadap pasien TEV yang diberikan antikoagulan, dan didapatkan penurunan kadar F1+2 yang bermakna pada hari ketiga.²⁶ Studi oleh Traby *et al* (2010) mengemukakan pemberian LMWH (enoxaparin) dapat menurunkan kadar F1+2 pada pasien kanker.²⁷ Studi MEDENOX (2001) menunjukkan bahwa pemberian enoxaparin 40 mg satu kali sehari selama 6 sampai 14 hari pada pasien

risiko tinggi TEV dapat menurunkan risiko TEV sebanyak 63% tanpa peningkatan efek samping.²⁸

Secara umum, panduan klinik merekomendasikan LMWH sebagai tromboprolifaksis pada pasien *acute medical illness* yang dirawat di rumah sakit. Namun LMWH memiliki keterbatasan yaitu ketidaknyamanan pasien karena cara pemberian obat melalui subkutan dan biaya yang relatif mahal.²⁹

Saat ini telah dikembangkan obat *direct oral anticoagulant* (DOAC) sebagai alternatif untuk antikoagulan tradisional.²⁹ *Direct oral anticoagulant* terdiri dari *direct thrombin inhibitor* (dabigatran) dan *factor Xa inhibitor* (rivaroxaban, apixaban, dan edoxaban). *Direct oral anticoagulant* memiliki onset aktivasi dalam hitungan jam, namun hanya rivaroxaban dan apixaban yang telah dibuktikan dalam penelitian yang berefek tanpa didahului antikoagulan parenteral.⁷ Rivaroxaban merupakan obat oral *direct inhibitor* faktor Xa yang efektif mencegah tromboemboli vena pada pasien rawatan dengan *acute medical illness*.³⁰

Berdasarkan panduan nasional tromboemboli vena tahun 2018, DOAC dapat diberikan pada pasien *acute medical illness* risiko tinggi TEV yang tidak menghendaki pemberian antikoagulan parenteral.³¹ Studi MAGELLAN tahun 2013 menunjukkan bahwa terapi profilaksis rivaroxaban memiliki efektivitas yang sama dengan enoxaparin dengan risiko perdarahan yang sedikit lebih tinggi pada pasien rawatan *acute medical illness* dengan imobilisasi. Pemberian DOAC sebagai terapi profilaksis dapat dijadikan pilihan untuk pasien yang tidak nyaman diinjeksi, akan tetapi DOAC memiliki risiko perdarahan yang lebih tinggi dibandingkan dengan LMWH.³²

Penelitian-penelitian yang berkaitan dengan pencegahan TEV ini masih menjadi suatu tantangan. Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti ingin melakukan penelitian mengenai perbedaan potensi *low molecular weight heparin* dengan *direct oral anticoagulant* terhadap penurunan kadar *prothrombin fragment 1+2* pada pasien risiko tinggi tromboemboli vena.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan potensi *low molecular weight heparin* dengan *direct oral anticoagulant* terhadap penurunan kadar *prothrombin fragment 1+2* pada pasien risiko tinggi tromboemboli vena?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan potensi *low molecular weight heparin* dengan *direct oral anticoagulant* terhadap penurunan kadar *prothrombin fragment 1+2* pada pasien risiko tinggi tromboemboli vena.

1.3.2 Tujuan Khusus :

1. Mengetahui perbedaan kadar *prothrombin fragment 1+2* sebelum dan setelah tiga hari pemberian *low molecular weight heparin* pada pasien risiko tinggi tromboemboli vena.
2. Mengetahui perbedaan kadar *prothrombin fragment 1+2* sebelum dan setelah tiga hari pemberian *direct oral anticoagulant* pada pasien risiko tinggi tromboemboli vena.
3. Mengetahui perbedaan selisih kadar *prothrombin fragment 1+2* sebelum dan setelah pemberian tromboprolifaksis tiga hari dengan *low*

molecular weight heparin dan *direct oral anticoagulant* pada pasien risiko tinggi tromboemboli vena.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data untuk pengembangan ilmu pengetahuan mengenai perbedaan potensi *low molecular weight heparin* dan *direct oral anticoagulant* terhadap penurunan kadar *prothrombin fragment 1+2* pada pasien risiko tinggi tromboemboli vena.
2. Dengan mengetahui kadar *prothrombin fragment 1+2* pada pasien risiko tinggi tromboemboli vena sebelum dan sesudah pemberian *low molecular weight heparin* dan *direct oral anticoagulant* diharapkan dapat menjadi acuan dalam pemberian antikoagulan pada pasien risiko tinggi tromboemboli vena.

