



**PERBANDINGAN PEMBERIAN HEPARIN SUBKUTAN DAN
INTRAVENA TERHADAP KADAR FIBRINOGEN PADA
PENCEGAHAN *DEEP VEIN THROMBOSIS***

**JURNAL
MEDIA MEDIKA MUDA**

**Diajukan sebagai persyaratan dalam menempuh Program Pendidikan
Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

**VALENTINO RANGGA PRADIPTA
G2A 008 189**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2012**

**LEMBAR PENGESAHAN
JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA**

**PERBANDINGAN PEMBERIAN HEPARIN SUBKUTAN DAN
INTRAVENA TERHADAP KADAR FIBRINOGEN PADA
PENCEGAHAN *DEEP VEIN THROMBOSIS***

Disusun oleh:

**VALENTINO RANGGA PRADIPTA
G2A 008 189**

Telah disetujui:

Semarang, 11 Agustus 2012

Penguji

Pembimbing

dr. Witjaksono, M.Kes., Sp.An
NIP. 195008161977031001

dr. Danu Soesilowati, Sp.An
NIP. 196911132000032005

Ketua Penguji

dr. RR Mahayu Dewi Ariani, M.Si.Med
NIP. 198104212008122002

PERBANDINGAN PEMBERIAN HEPARIN SUBKUTAN DAN INTRAVENA TERHADAP KADAR FIBRINOGEN PADA PENCEGAHAN *DEEP VEIN THROMBOSIS*

Valentino Rangga¹, Danu Soesilowati²

ABSTRAK

Latar belakang penelitian: Deep vein thrombosis (DVT) 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. DVT merupakan penyakit yang sering terjadi dan dapat berakibat fatal serta kematian jika tidak didiagnosa dan diobati secara efektif. Pemberian antikoagulan seperti heparin baik secara intravena maupun subkutan dapat membantu mencegah terjadinya trombus. Kadar fibrinogen berbanding lurus dengan risiko terjadinya trombus.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan cross-sectional. Data diambil dari data sekunder dengan jumlah sampel 20 yang dibagi kedalam dua kelompok. Kelompok 1 adalah data pasien ICU yang diberikan heparin intravena dan kelompok 2 diberikan heparin subkutan. Kadar fibrinogen dicatat sebelum dan sesudah pemberian satu hari heparin, kemudian dibandingkan perbedaannya.

Hasil : Ada perbedaan yang tidak signifikan ($p=0,226$) antara kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena ($388,56 \pm 209,31$ mg/dl vs $468,93 \pm 178,38$ mg/dl). Pada pemberian subkutan didapatkan kenaikan kadar fibrinogen yang signifikan ($p=0,006$) sebelum dan sesudah pemberian heparin ($265,27 \pm 90,67$ mg/dl vs $453,93 \pm 112,49$ mg/dl). Setelah selisih pre-post kadar fibrinogen kedua kelompok dibandingkan ($60,37 \pm 228,85$ mg/dl vs $188,66 \pm 169,19$ mg/dl), didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p=0,171$).

Kesimpulan: Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada pemberian heparin intravena dan subkutan terhadap kadar fibrinogen sebagai profilaksis deep vein thrombosis di ICU.

Kata kunci: heparin intravena, heparin subkutan, kadar fibrinogen, deep vein thrombosis

¹Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK UNDIP

²Staf pengajar Bagian Anestesi FK UNDIP, Jl. Dr. Sutomo No.18 Semarang

ABSTRACT

Background: Deep vein thrombosis (DVT) is a condition where thrombus is formed in a deep vein especially in the lower limbs and inguinal. Blood clots can obstruct blood flow from lower limbs to the heart. DVT is an often occurred disease and can be fatal and deathly if it is not get diagnosed and treated effectively. Giving anticoagulants such as heparin either intravenously or subcutaneously can prevent thrombus formation. Fibrinogen levels is directly proportional to the risk of a thrombus generation.

Methods: An observational study with cross-sectional approach. Data were derived from secondary data with total sample of 20 which divided into two groups. Group 1 was an ICU patient who given intravenous heparin and Group 2 given subcutaneous heparin. Fibrinogen levels were recorded and compared before and after one day heparin administration.

Results: There is no significant differences ($p=0,226$) between fibrinogen levels before and after intravenous heparin administration ($388,56\pm209,31$ mg/dl vs $468,93\pm178,38$ mg/dl). In subcutaneous heparin group there is a significant ($p=0,006$) increase in levels of fibrinogen before and after heparin administration ($265,27\pm90,67$ mg/dl vs $453,93\pm112,49$ mg/dl). After comparing pre-post fibrinogen levels in both groups ($60,37\pm228,85$ mg/dl vs $188,66\pm169,19$ mg/dl), we obtained no significant difference between two groups ($p=0,171$).

Conclusions: No significant differences between administering heparin intravenously and subcutaneously against fibrinogen levels as a prophylactic of deep vein thrombosis in ICU.

Key words: Intravenous heparin, subcutaneous heparin, fibrinogen levels, deep vein thrombosis

PENDAHULUAN

Trombosis vena dalam atau *deep vein thrombosis* (DVT) adalah suatu kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam, terutama di tungkai bawah dan inguinal. DVT adalah penyakit yang sering terjadi dan dapat berakibat fatal serta kematian jika tidak didiagnosa dan diobati secara efektif. Kematian dapat terjadi ketika trombus pada vena pecah dan membentuk emboli pulmo, yang kemudian masuk dan menyumbat arteri pulmonalis.¹

DVT menyerang jutaan orang di seluruh dunia dan menyebabkan beberapa ratus ribu kematian setiap tahun di Amerika Serikat. Insiden DVT di Amerika Serikat adalah 159 per 100 ribu atau sekitar 398 ribu per tahun.²⁻⁴ 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. Oleh karena hal itulah strategi pencegahan DVT harus direncanakan sejak awal dan didukung penuh mengingat risiko yang mungkin terjadi.⁵

Perawatan dan profilaksis DVT salah satunya adalah dengan pemberian antikoagulan heparin.⁶ Heparin umumnya diberikan secara intravena, tetapi bisa juga diberikan subkutan. Efikasi dari kedua metode di atas telah diteliti oleh banyak peneliti yang masing-masing memberikan hasil yang berbeda dan kontroversial. Kedua metode memberikan keuntungan dan komplikasi yang berbeda.⁷

Penelitian ini bertujuan membandingkan keefektifitasan kerja antikoagulan heparin intravena dan subkutan dengan cara menilai kadar fibrinogen pada

masing-masing perlakuan. Dengan menilai dan membandingkan kadar fibrinogen pada kedua perlakuan, maka akan didapat suatu hasil yang kemudian dapat digunakan sebagai pertimbangan terapi mana yang lebih efektif sebagai tromboprolifaksis pada DVT.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*. Dalam penelitian ini, pengukuran kadar fibrinogen pada kedua kelompok dilakukan sebelum dan setelah perlakuan. Penelitian berlangsung dari bulan Mei 2012 hingga Juli 2012. Data penelitian menggunakan data sekunder yaitu data rekam medik pasien ICU Juli 2011 – April 2012 yang diambil di instalasi rekam medis RSUP dr. Kariadi. Sampel penelitian ini adalah pasien ICU RSUP dr. Kariadi Semarang yang beresiko DVT dan mendapatkan terapi heparin intravena atau subkutan sebagai prophilaksis DVT. Kriteria inklusi adalah usia lebih dari 14 tahun, mempunyai risiko DVT dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah minum obat antikoagulan atau KB, umur lebih dari 80 tahun, riwayat DVT/PE, riwayat Stroke, hamil/menyusui, kegemukan, penyakit jantung, trombositopeni.

Besar sampel dihitung dengan rumus besar sampel, dengan selisih rerata minimal yang dianggap bermakna=0,136 sehingga diperoleh jumlah sampel sebanyak 10 pasien tiap kelompok perlakuan. Sampel dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok 1 menggunakan heparin intravena dan kelompok 2 menggunakan heparin subkutan. Pemilihan sampel dilakukan dengan *Consecutive*

sampling, dimana setiap data yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan.

Sebelum penelitian dilakukan dimintakan ethical clearance dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi. Peneliti kemudian mengajukan ijin untuk mengambil data melalui rekam medik di RSUP dr. Kariadi. Setelah disetujui, penelitian dimulai. Identitas subyek penelitian dijamin kerahasiaannya. Seluruh biaya penelitian ditanggung oleh peneliti.

Data yang terkumpul selanjutnya diedit, di-coding dan di entry kedalam file komputer, kemudian dilakukan cleaning data. Selanjutnya, dilakukan uji normalitas data dan analisis inferensial untuk menguji hipotesis. Untuk menguji perbedaan sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok dilakukan dengan uji *paired t-test* jika sebaran data normal dan uji *Wilcoxon* jika sebaran data tidak normal. Uji hipotesis untuk menguji perbedaan antara kelompok 1 dan 2 menggunakan uji *independent t-test* bila sebaran data normal dan uji *Mann-Whitney* jika sebaran data tidak normal. Batas kemaknaan $p=0,05$. Semua perhitungan menggunakan software komputer.

HASIL

Penelitian ini menggunakan data pasien/penderita di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik subjek penelitian ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 1. Frekuensi umur dan jenis kelamin

Variabel	Intravena		Subkutan		Total		P
	(n = 10)		(n = 10)				
	n	%	n	%	n	%	
Umur							
21-30	2	20.0	3	30.0	5	25.0	0,400*
31-40	0	0.0	3	30.0	3	15.0	
41-50	3	30.0	1	10.0	4	20.0	
51-60	3	30.0	2	20.0	5	25.0	
>61	2	20.0	1	10.0	3	15.0	
Jenis kelamin							
Pria	3	30.0	2	20.0	5	25.0	1,000**
Wanita	7	70.0	8	80.0	15	75.0	

Data untuk Umur dan Jenis Kelamin disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase.

* =Uji Kolmogorov-Smirnov, signifikan $p < 0,05$

**=Uji Fisher, signifikan $p < 0,05$

Seluruh sampel dibagi menjadi 5 kelompok usia. Kelompok usia 21-30 tahun total terdapat 5 sampel (25%), terdiri dari 2 sampel pada kelompok intravena dan 3 sampel pada kelompok subkutan. Kelompok usia 31-40 tahun total 3 sampel (15%), terdiri dari 0 sampel pada kelompok intravena dan 3 sampel pada kelompok subkutan. Kelompok usia 41-50 tahun total 4 sampel (20%), terdiri dari 3 sampel pada kelompok intravena dan 1 sampel pada kelompok subkutan. Kelompok usia 51-60 tahun total 5 sampel (25%), terdiri dari 3 sampel pada kelompok intravena dan 2 sampel pada kelompok subkutan. Kelompok usia 60 tahun ke atas total 3 sampel (15%), terdiri dari 2 sampel pada kelompok intravena dan 1 sampel pada kelompok subkutan.

Pada kelompok jenis kelamin, didapatkan ada total 5 (25%) sampel laki-laki, yaitu 3 sampel dari kelompok intravena dan 2 sampel dari kelompok subkutan sedangkan jumlah total wanita ada 15 (75%), terdiri dari 7 sampel dari kelompok intravena dan 8 sampel dari kelompok subkutan. Pada tabel 1 juga didapatkan perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$) pada variable umur dan jenis kelamin antara kelompok heparin intravena dan subkutan.

Hasil uji fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 2. Rerata kadar fibrinogen pasien kelompok heparin intravena

Variabel	Kadar Fibrinogen (mg/dl)
Fibrinogen 1 (mg/dl)	388,56 ± 209,31
Fibrinogen 2 (mg/dl)	468,93 ± 178,38
P¹	0,226

Fibrinogen 1= kadar fibrinogen sebelum pemberian heparin

Fibrinogen 2= kadar fibrinogen setelah pemberian heparin

¹= Paired t Test, signifikan $p < 0,05$

Dari tabel di atas diketahui rerata kadar fibrinogen sebelum pemberian heparin intravena adalah 388,56 ± 209,31 mg/dl, sedangkan rerata kadar fibrinogen setelah pemberian heparin intravena adalah 468,93 ± 178,38 mg/dl. Didapatkan bahwa ada perbedaan yang tidak signifikan antara kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena dengan $p=0,226$ ($p>0,05$).

Hasil uji fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin subkutan ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 3. Rerata kadar fibrinogen pasien kelompok heparin subkutan

Variabel	Kadar Fibrinogen (mg/dl)
Fibrinogen 1 (mg/dl)	265,27 ± 90,67
Fibrinogen 2 (mg/dl)	453,93 ± 112,49
P¹	0,006

Fibrinogen 1= kadar fibrinogen sebelum pemberian heparin

Fibrinogen 2= kadar fibrinogen setelah pemberian heparin

¹= Paired t Test, signifikan p < 0,05

Dari tabel di atas diketahui rerata kadar fibrinogen sebelum pemberian heparin subkutan adalah 265,27 ± 90,67 mg/dl, sedangkan rerata kadar fibrinogen setelah pemberian heparin subkutan adalah 453,93 ± 112,49 mg/dl. Didapatkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin subkutan dengan p=0,006 (p<0,05).

Hasil uji beda antara pengaruh heparin intravena dibandingkan dengan heparin subkutan terhadap kadar fibrinogen ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 4. Rerata perbedaan kadar fibrinogen pada kedua kelompok

Kelompok	Intravena(A)	Subcutan(B)	p ¹
	(mg/dl)	(mg/dl)	
Fibrinogen 1	388,56 ± 209,31	265,27 ± 90,67	
Fibrinogen 2	468,93 ± 178,38	453,93 ± 112,49	
Delta Fibrinogen	60,37 ± 228,85	188,66 ± 169,19	0,171

Fibrinogen 1= kadar fibrinogen sebelum pemberian heparin

Fibrinogen 2= kadar fibrinogen setelah pemberian heparin

Delta Fibrinogen= selisih fibrinogen 1 dan fibrinogen 2

¹=Independent Sample t Test , signifikan p < 0,05

Pada tabel di atas dilakukan uji beda antara selisih fibrinogen pretest-posttest kelompok intravena (60,37 ± 228,85 mg/dl) dibandingkan dengan selisih fibrinogen pretest-posttest kelompok subkutan (188,66 ± 169,19 mg/dl). Hasil yang didapat menyatakan bahwa ada perbedaan yang tidak signifikan antara kedua kelompok yaitu p=0,171 (p>0,05).

PEMBAHASAN

Trombosis vena dalam atau *deep vein thrombosis* (DVT) 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. DVT merupakan penyakit yang sering terjadi dan dapat berakibat fatal serta kematian jika tidak didiagnosa dan diobati secara efektif. Kematian dapat terjadi ketika trombus pada vena pecah dan membentuk emboli pulmo, yang kemudian masuk dan menyumbat arteri pulmonalis.¹

Menurut Salvione dkk, kadar fibrinogen menurun secara signifikan pada kelompok pasien yang diberikan terapi heparin selama rentang waktu 1 minggu.⁸ Demikian pula menurut Ruggiero dkk, heparin intravena dan subkutan secara statistik terbukti signifikan menurunkan kadar fibrinogen plasma secara progresif dalam waktu 6 minggu.⁹ Pada penelitian ini didapatkan kadar fibrinogen pada pasien sebelum pemberian heparin intravena (pretest) adalah $388,56 \pm 209,31$ mg/dl dan setelah injeksi heparin (posttest) adalah $468,93 \pm 178,38$ mg/dl. Dari uji tersebut didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada kadar fibrinogen pretest dan posttest yaitu $p=0,226$ ($p>0,05$). Sedangkan kadar fibrinogen pada kelompok subkutan, sebelum pemberian heparin (pretest) didapatkan sebesar $265,27 \pm 90,67$ mg/dl dan setelah pemberian (posttest) terjadi peningkatan kadar sebesar $453,93 \pm 112,49$ mg/dl. Dari hasil uji beda didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok heparin subkutan pretest dan posttest $p=0,006$ ($p<0,05$).

Hasil yang didapatkan diatas berbeda dengan penelien-penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa terdapat penurunan kadar fibrinogen yang signifikan setelah pemberian terapi heparin.^{8,9} Perbedaan dikarenakan adanya keterbatasan data mengenai kadar fibrinogen setelah perlakuan dan kurangnya rentang waktu penelitian. Pada penelitian ini peneliti hanya meneliti kadar fibrinogen sebelum pemberian heparin dibandingkan dengan kadar fibrinogen setelah satu hari pemberian saja, sedangkan penelitian-penelitian sebelumnya menggunakan data kadar fibrinogen setelah pemberian heparin selama beberapa hari/minggu.

Pemberian antikoagulan seperti heparin baik secara intravena maupun subkutan pada pasien-pasien kritis di ICU dapat membantu mencegah terjadinya thrombus. Efikasi dari kedua metode di atas telah diteliti oleh banyak peneliti yang masing-masing memberikan hasil yang berbeda dan kontroversial.⁷ Mark Levine dkk menyatakan heparin subkutan dapat digunakan secara aman dan lebih efektif untuk mengobati pasien DVT proximal dibandingkan dengan pemberian heparin intravena.¹⁰ Sedangkan menurut Dolovich dkk, pemberian heparin intravena tidak berbeda signifikan dengan pemberian heparin subkutan dalam pencegahan timbulnya tromboemboli vena berulang.¹¹

Pada penelitian ini didapatkan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada kadar fibrinogen antara kelompok heparin intravena dan subkutan yaitu $p=0,171$ ($p>0,05$). Hasil yang didapatkan sesuai dengan penelitian Dolovich dkk yang menyatakan bahwa pemberian heparin intravena tidak berbeda signifikan dengan pemberian heparin subkutan dalam pencegahan timbulnya tromboemboli vena berulang.¹¹ Persamaan penelitian ini dengan penelitian Dolovich adalah, pemberian heparin intravena dan subkutan diberikan selama kurang dari satu minggu.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

- a. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kadar fibrinogen sebelum dan setelah pemberian heparin intravena.
- b. Didapatkan kenaikan yang bermakna pada kadar fibrinogen sebelum dan setelah pemberian heparin subkutan.
- c. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada pengaruh pemberian heparin intravena dan subkutan terhadap kadar fibrinogen.

Saran

- a. Heparin subkutan sama efektifnya dengan heparin intravena dan dapat digunakan sebagai terapi standar pada upaya pencegahan deep vein thrombosis di ICU.
- b. Perlu diadakannya penelitian yang lebih lanjut tentang perbandingan heparin intravena dan subkutan terhadap kadar fibrinogen sebagai profilaksis deep vein thrombosis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada : dr. Danu Soesilowati, Sp.An sebagai dosen pembimbing yang telah mendampingi dan mengarahkan dalam pelaksanaan penelitian ini, dr. Witjaksono, M.Kes., Sp.An sebagai penguji artikel KTI, dr. RR Mahayu Dewi Ariani, M.Si.Med sebagai ketua penguji artikel KTI, dr. Sigit Kusdaryono, Sp.An yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk kepada penulis dalam penulisan karya ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999 (Sep);78(5):285–91.
2. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 (Sep);126(3 Suppl):338S–400S.
3. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. In: Libby, Zipes, Bonow, Mann, editors. *Braunwald's Heart Disease a textbook of cardiovascular medicine*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p. 1863-82.
4. Venous Thrombosis: The Role of Genes, Environment, and Behavior, ASH Education Book January 1, 2005 vol. 2005 no. 11-12.
5. Heit JA, Silverstein MD. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000 (Mar 27); 160(6):809–15.
6. Handoll, Helen HG. ed. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures” *Cochrane Database Syst Rev*; 2002.
7. A.M. Robinson, K.A. McLean, M. Greaves and K.S. Channer. Subcutaneous versus intravenous administration of heparin in the treatment of deep vein

thrombosis; which do patient prefer? A randomized cross-over study. *Postgrad Med J* (1993); 69:115-116.

8. Salvioni A, Marenzi GC, Agostoni P, Grazi S, Guazzi MD. Influence of heparin on fibrinogen and D-dimer plasma levels in acute myocardial infarction treated with streptokinase. *Eur Heart J*. 1994; 15 (5): 654-659.
9. Ruggiero HA, Castellanos H, Caprissi LF, de Caprissi ES, Ruggiero LH. Heparin effect on plasma fibrinogen in the thrombophilic syndrome. *Clin Cardiol*. 1983 May; 6(5): 212-6.
10. Mark Levine, M.D., Michael Gent, D.Sc., Jack Hirsh, M.D., Jacques Leclerc, M.D., David Anderson, M.D., Jeffrey Weitz, M.D, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996 March; 334(11): 677-681.
11. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 24; 160(2): 181.