

Vol. 18, No. 3 Juli 2012

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 18	No. 3	Hal. 147-210	Surabaya Juli 2012	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	--------------	-----------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Pemeriksaan *Prothrombin Time* dan *Activated Partial Thromboplastin Time* dengan Humaclot VA Serta Sysmex CA 500
(Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time Test's Result using Humaclot VA and Sysmex CA 500)
Misnah, Agus Alim Abdullah, Mansyur Arif, Burhanuddin Bahar 147-150
- Asosiasi HLA-DRB1* dan HLA-DQB1* dengan IgM-RF Serum pada Arthritis Reumatoid
(Association HLA-DRB1 and HLA-DQB1* with Serum IgM-RF-on Rheumatoid Arthritis)*
Joewono Soeroso, FM Judajana, H Kalim 151-156
- Platelet Demam Berdarah Dengue
(Platelets of Dengue Haemorrhagic Fever)
PR Ayu, U Bahrun, M Arif 157-160
- Nilai Diagnostik **Antigen TB** dengan *Rapid Test Device* (TB Ag) untuk Tuberkulosis Paru
(The Diagnostic Value of TB Antigen Using Rapid Test Device (TB Ag) for Pulmonary Tuberculosis)
Sri Kartika Sari, Aryati 161-167
- Bakteri Aerob Patogen dan Uji Kepekaan Antimikroba di Ruang Perawatan Penyakit Dalam
(Antimicrobial Susceptibility Test of Pathogenic Aerobic Bacteria at the Internal Medicine Ward)
Fedelia Raya, Nurhayana Sennang, Suci Aprianti 168-171
- Korelasi Fungsi Hati terhadap Derajat Penyakit Demam Berdarah Dengue Anak
(Correlation of Liver Functions Test, and the Grade of Dengue Hemorrhagic Fever in Children)
Ani Kartini, Mutmainnah, Ibrahim Abdul Samad 172-175
- Cryptosporidiosis Paru di Penderita TBC
(Pulmonary Cryptosporidiosis in TBC Patients)
R. Heru Prasetyo 176-178
- Mycobacterium Tuberculosis dan PCR
(Mycobacterium Tuberculosis and PCR)
Yuyun Widaningsih, Ismawati Amin, Nurhayana Sennang, Uleng Bahrun, Mansyur Arif 179-183
- Imunisasi Protein Adhesin 38-kDa Mycobacterium Tuberculosis Lewat Rongga Mulut Terkait Sel T CD8+ di Paru
(Oral Immunization with 38-kDa Adhesin Protein of Mycobacterium tuberculosis on CD8+ T Cells in Lung)
Maimun Z Arthamin, Agus A Gani, Nurani Issiyah, Sanarto Santoso 184-190
- Hitung Trombosit di Sindrom Koroner Akut Terkait Low Molecular Weight Heparin (LMWH)
(Thrombocytes Count in Acute Coronary Syndrome Related to Low Molecular Weight Heparin (LMWH))
Cyntia Kornelius, Darwati Muhadi, Mansyur Arif 191-194

TELAAH PUSTAKA

- Perlemakan Hati Akut di Kehamilan
(Acute Fatty Liver of Pregnancy)
Meiti Muljanti, Leonita Anniwati, Juli Soemarsono 195-202

LAPORAN KASUS

Cold Agglutinin pada Penderita *Community Acquired Pneumonia*
(*Cold Agglutinins in A Community Acquired Pneumonia Patient*)

Johanis, Juli Soemarsono 203–208

INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU 209–210

HITUNG TROMBOSIT DI SINDROM KORONER AKUT TERKAIT LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN (LMWH)

(Thrombocytes Count in Acute Coronary Syndrome related to Low Molecular Weight Heparin (LMWH))

Cyntia Kornelius, Darwati Muhadi, Mansyur Arif

ABSTRACT

Heparin and Low molecular weight heparin (LMWH) had been used widely for prevention and treatment of thrombosis in the patients with acute coronary syndrome (ACS). Actually, the administration of heparin may caused some adverse effect, such as heparin induced-thrombocytopenia (HIT). This study was aimed to reveal thrombocytes count in patients with ACS who underwent LMWH therapy. An observational study with cohort prospective design was performed in 30 patients with ACS. The thrombocytes count was obtained from complete blood count (CBC) by using haematology analyzer (Sysmex XT 2000i) that performed at Clinical Pathology Laboratory, Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar. The obtained data was analyzed with Wilcoxon test. The mean thrombocytes count before the administration of LMWH was 236.800/ μL , while mean thrombocytes count after the administration of LMWH was 280.270/ μL . Suprisingly this data showed that in general thrombocytes count was increased significantly ($P=0.004$) five day after starting LMWH therapy. In this study only one (3.3%) of 30 patients who received LMWH had trombocytes count less than 150.000/ μL . Based on this study an antibody test to PF4-heparin complex was needed to determined occurrence of HIT in this patient. The thrombocytes count was increased significantly ($P=0.004$) in patients with ACS who had given LMWH therapy.

Key words: Thrombocytes count, acute coronary syndrome, low molecular weight heparin

ABSTRAK

Heparin dan heparin berberat molekul rendah/low molecular weight heparin (LMWH) telah dipakai secara luas untuk pencegahan dan pengobatan trombotosis di penderita Sindrom Koroner Akut (SKA). Pemberian heparin ternyata mempunyai beberapa pengaruh samping, salah satunya adalah trombositopeni imbasan heparin/heparin induced-thrombocytopenia (HIT). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jumlah trombosit penderita SKA yang mendapat pengobatan LMWH. Penelitian dilakukan secara amatan dengan rancangan penelitian selidikan kelompok terpilih (kohort prospektif), di 30 pasien SKA. Data trombosit diperoleh dari pemeriksaan uji darah lengkap (CBC) menggunakan penganalisis darah/hematology analyzer (Sysmex XT 2000i) di Laboratorium Patologi Klinik RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Data kemudian dianalisis dengan uji Wilcoxon. Rerata trombosit sebelum pemberian LMWH adalah 236.800/ μL , sedangkan rerata trombosit sesudah pemberian LMWH adalah 280.270/ μL . Data ini menunjukkan bahwa secara umum terjadi peningkatan jumlah trombosit yang bermakna secara statistik ($P=0,004$) setelah lima hari pemberian LMWH. Hanya satu dari 30 subjek penelitian yang memiliki hitung akhir trombosit kurang dari 150.000/ μL . Untuk membuktikan bahwa HIT di penderita ini diperlukan pemeriksaan antibodi terhadap kompleks PF4-heparin. Peningkatan jumlah trombosit yang bermakna secara statistik terjadi di pasien SKA yang diberi LMWH.

Kata kunci: Jumlah trombosit, sindrom koroner akut, heparin berberat molekul rendah

PENDAHULUAN

Heparin dan *Low molecular weight heparin* (LMWH) telah dipakai secara luas untuk pencegahan dan pengobatan trombotosis di pasien Sindrom Koroner Akut (SKA). Kedua jenis heparin tersebut merupakan anti pembekuan darah (antikoagulan) pilihan bila dibutuhkan pengaruh antikoagulan yang cepat. Istilah SKA saat ini banyak digunakan untuk menggambarkan kejadian kegawatan di pembuluh darah koroner. Sindrom koroner akut merupakan salah satu sindrom yang terdiri atas beberapa penyakit koroner yaitu *unstable angina*, infark miokard non-elevasi ST, infark

miokard dengan elevasi ST, maupun angina pectoris pascainfark atau pascatindakan intervensi koroner perkutan.^{1,2}

Namun pemberian heparin ternyata mempunyai beberapa pengaruh samping, salah satunya adalah *heparin induced-thrombocytopenia* (HIT). *Heparin induced-thrombocytopenia* adalah penurunan jumlah trombosit beberapa saat setelah pemberian heparin, tanpa penyebab trombositopenia yang lain. *Heparin induced-thrombocytopenia* terjadi akibat pembentukan antibodi (IgG) terhadap kompleks antara heparin dan *platelet-factor-4* (PF4) yang dikeluarkan dari granula α trombosit, sehingga terjadi aktivasi trombosit.

Keadaan trombositopenia pada HIT tidak menyebabkan perdarahan, melainkan trombotosis.¹

Ziporen dkk³ melaporkan HIT terjadi di 1–3% pasien yang mendapat pengobatan heparin dan 10–20% di antaranya mengalami trombotosis berat yang mengancam jiwa. Telitian di United States menunjukkan kekerapan HIT sekitar 1–5%. Pemakaian LMWH lebih jarang menyebabkan HIT daripada heparin. Di pasien pascabedah kekerapannya mencapai 5,0% bahkan di pasien bedah jantung sampai 50%, sedangkan di pasien nonbedah kekerapannya sekitar 3,5%. Kelton dkk⁴ melaporkan sekitar 8% dari pasien yang mendapat pengobatan heparin akan timbul antibodi terhadap heparin dan 1–5% dari mereka akan berkembang menjadi HIT.^{1,3,4}

Heparin adalah mukopolisakarida, berat molekul heparin beragam antara 3.000–30.000 dalton. Aktivitas antikoagulan dan pembersihan (*clearance*) heparin bergantung panjang molekulnya. Makin besar berat molekulnya, heparin makin cepat dibersihkan dari peredaran darah. Heparin tidak dapat diserap-masuk oleh usus sehingga harus diberikan secara suntikan (parenteral). Heparin ditunjukkan terutama untuk trombotosis vena dalam, tetapi sekarang juga banyak dipakai pada trombotosis arteri, seperti pada penyakit arteri koroner dan strok.^{5–7}

Low molecular weight heparin adalah heparin berberat molekul kecil dengan berat molekul 2.000–10.000 dalton. *Low molecular weight heparin* berkemampuan menghambat faktor Xa lebih kuat dibandingkan dengan trombin, interaksi dengan trombotosis lebih rendah sehingga bahaya perdarahan lebih rendah, keadaan hayati (bioavailabilitas) lebih baik dengan masa paruh lebih panjang sehingga dapat diberikan satu kali sehari.^{5,8}

Kehadiran LMWH diharapkan dapat mengurangi tingkat kejadian HIT akibat pemberian heparin. Namun dalam kenyataannya, masih juga ditemukan *thrombocytopenia* dengan pemberian LMWH. Telitian Morris dkk⁹ menunjukkan tidak terdapat perbedaan secara statistik tingkat kejadian HIT yang disebabkan heparin dan LMWH. Sedangkan penelitian yang dilakukan Warkentin dkk¹⁰ menyimpulkan HIT lebih sering dijumpai di penderita yang mendapat pengobatan heparin dibandingkan LMWH. Penelitian HIT berkaitan dengan pemberian heparin sudah sering dilaporkan, tetapi penelitian HIT sehubungan dengan pemakaian LMWH masih kurang.^{9,10}

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui jumlah trombotosis penderita SKA yang mendapat pemberian LMWH. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur dan membandingkan jumlah trombotosis penderita SKA sebelum pemberian LMWH dan setelah lima hari pemberian LMWH. Hasil telitian

ini diharapkan dapat memberikan penjelasan ilmiah mengenai HIT yang berkaitan dengan pemberian LMWH serta diharapkan dapat menjadi pertimbangan bagi peklinik dalam memilih antikoagulan yang aman bagi penderita SKA.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain penelitian *kohort prospektif*. Sampel adalah pasien rawat inap yang didiagnosis SKA berdasarkan hasil pemeriksaan klinis dan penunjang. Jumlah sampel sebanyak 30 orang. Data trombotosis diperoleh dari pemeriksaan uji darah lengkap (CBC) menggunakan *hematology analyzer* (Sysmex XT 2000i) di Laboratorium Patologi Klinik RS. dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Data dianalisis dengan menggunakan uji wilcoxon dan hasil disajikan dalam bentuk tabel dan gambar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan selama masa waktu Juni sampai Agustus 2010, di ruang CVCU RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo. Diperoleh 30 subjek penelitian yang terdiri dari 25 orang (83,3%) laki-laki dan sebanyak 5 orang (16,7%) perempuan. Berdasarkan kelompok umur ditemukan persentase tertinggi subjek penelitian adalah 60–69 tahun (36,7%) dan yang terendah terdapat di kelompok umur ≥ 80 tahun (3,3%). Ciri subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

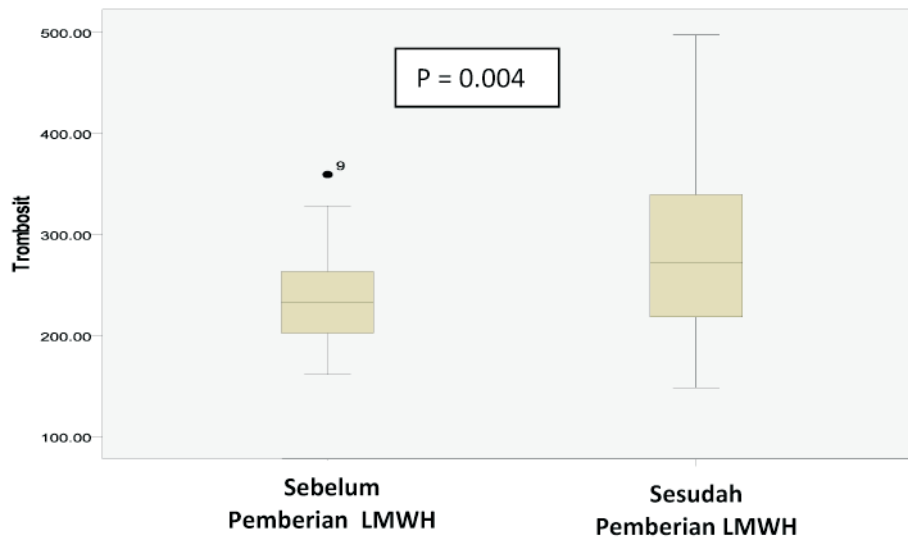
Tabel 1. Ciri subjek penelitian berdasarkan umur dan jenis kelamin

Ciri	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	25	83,3
Perempuan	5	16,7
Umur (tahun)		
40–49	7	23,3
50–59	6	20
60–69	11	36,7
70–79	5	16,7
≥ 80	1	3,3

Rerata trombotosis sebelum pemberian LMWH adalah 236.800/ μ L, sedangkan rerata trombotosis sesudah pemberian LMWH adalah 280.270/ μ L. Data ini menunjukkan terjadi peningkatan jumlah trombotosis yang bermakna secara statistik ($P=0,004$). Hal ini menunjukkan tidak terjadi penurunan jumlah trombotosis setelah pemberian LMWH, yang sesuai dengan telitian Warkentin dkk¹⁰, tidak terjadi penurunan jumlah trombotosis di 333 pasien yang mendapat pengobatan LMWH. Telitian yang dilakukan Lindhoff dkk,¹¹

Tabel 2. Perubahan jumlah trombosit sebelum dan sesudah pemberian LMWH

Variabel	Trombosit ($10^3 / \mu\text{L}$)				P
	Minimum	Maximum	Rerata (mean)	SD	
Sebelum pemberian LMWH	161	359	236,80	46,368	0,004
Sesudah pemberian LMWH	148	497	280,27	80,194	



Gambar 1. Distribusi jumlah trombosit sebelum dan sesudah pemberian LMWH.

menemukan rendahnya bahaya terbentuknya kompleks antibodi-PF4/heparin di penderita yang mendapat pengobatan LMWH dibandingkan dengan yang diberi heparin. Ikatan kompleks antibodi-PF4/heparin bergantung panjang rantai polisakarida. LMWH berantai polisakarida lebih pendek daripada heparin, sehingga ikatan dengan PF4 lebih lemah dan perubahan konformasi yang diakibatkannya lebih sedikit. Hal tersebut menyebabkan kurang bersifat antigenik dan lebih jarang menyebabkan HIT.^{1,10,11}

Meskipun secara statistik terjadi peningkatan bermakna hitung akhir trombosit, namun pada sepuluh subjek penelitian terjadi penurunan hitung akhir trombosit. Terdapat seorang subjek penelitian yang hitung akhir trombositnya kurang dari normal ($148.000/\mu\text{L}$). Untuk memastikan adanya HIT pada pasien tersebut, perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium lain untuk membuktikan adanya antibodi terhadap kompleks PF4-heparin. Adanya ketidakseragaman hitung akhir trombosit ini dapat disebabkan oleh pemakaian beberapa jenis LMWH (*arixtra, lovenox dan fluxum*) pada penderita SKA, namun hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Di telitian ini, terjadi kecenderungan peningkatan hitung akhir trombosit, yang mungkin disebabkan oleh pemberian anti agregasi platelet sebagai peraturan pengobatan penderita SKA. Penelitian ini menggunakan subjek penelitian bukan pasien pembedahan sehingga bahaya timbulnya antibodi PF4-heparin minimal. Penelitian yang dilakukan Girolami dkk¹² menemukan

antibodi PF4-heparin lebih sering timbul di pasien pembedahan dibandingkan pasien nonbedah. Hal ini disebabkan karena pembedahan merupakan salah satu faktor bahaya penting untuk terjadinya HIT. Tindakan trauma vaskuler selama proses pembedahan dapat menyebabkan pelepasan PF4 oleh trombosit yang teraktivasi. Pemberian heparin selanjutnya akan meningkatkan pelepasan PF4 dari trombosit sehingga dapat meningkatkan salah satu komponen antigenik PF4/heparin kompleks.^{11,12}

SIMPULAN DAN SARAN

Thrombocytopenia terjadi pada 1 dari 30 subjek penelitian yang mendapat pengobatan LMWH. Ditemukan peningkatan jumlah trombosit yang bermakna secara statistik ($P=0,004$) di penderita SKA yang mendapat pemberian LMWH.

Disarankan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak (pasien bedah dan non bedah) dan waktu *follow up* lebih panjang untuk meneliti tingkat kejadian HIT sehubungan dengan pemakaian LMWH.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wulandari D, Rahajuningsih DS. Heparin-Induced Thrombocytopenia. Dalam: Hemostasis dan Trombosis. Jakarta, FKUI, 2007; 171-88.

2. Rahman AM. Sindrom Koroner Akut. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi V, Jakarta, FKUI, 2010; 1735–9.
3. Deitcher SR, Rodgers GM. Thrombosis And Antithrombotic Therapy. In: Wintrobe's Clinical Hematology. 11th Ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 1427–9.
4. Laffan M, Manning R. Laboratory Control of Anticoagulant, Thrombolytic, And Therapy. In: Practical Haematology. 10th Ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 466–78.
5. Bakta IM. Thrombosis. Dalam: Hematologi Klinik Ringkas. Jakarta, EGC, 2007; 255–70.
6. Fink LM et al. Antithrombotic Therapy. In: Henry'S Clinical Diagnosis and Management By Laboratory Methods. 21st Ed., Philadelphia, Saunders Elseviers, 2007; 778–88.
7. Francis CW, Karen LP Principles of Antithrombotic Therapy. In: Williams Hematology. 7st Ed., USA, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006; 283–300.
8. Bockenstedt P, Schamaier AH. Platelet Function and Disorder. In: Hematology for Medical Student. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 105–20.
9. Morris et al. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low molecular weight heparin or unfractionated heparin: a meta-analysis. So does LMWH cause Less HIT than Unfractionated Heparin or Not ? www.chestjournal.chestpub.org, assesed on August, 8th 2010.
10. Warkentin TE, Mark M. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Treated with Low-Molecular-Weight Heparin or Unfractionated Heparin. www.erscongress2010.Org, assesed on August, 8th 2010.
11. Lindhoff-Last E, Nakov R, Misselwitz F et al, Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated withunfractionated or low-molecular-weight heparin. So does LMWH cause Less HIT than Unfractionated Heparin or Not ? www.chestjournal.chestpub.org, assesed on August, 8th 2010.
12. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. www.thrombosisjournal.com, assesed on August, 8th 2010.