



PENGARUH PEMBERIAN HEPARIN SUBKUTAN DAN HEPARIN INTRAVENA SEBAGAI PROFILAKSIS TROMBOSIS VENA DALAM (TVD) TERHADAP NILAI D-DIMER PADA PASIEN CRITICAL ILL DI ICU RSUP DR. KARIADI SEMARANG

Satrio Adi Wicaksono¹⁾

EFFECTS OF SUBCUTANEOUS HEPARIN AND INTRAVENOUS HEPARIN ADMINISTRATION
AS PROPHYLAXIS OF DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT) TO THE VALUE D-DIMER OF CRITICAL ILL PATIENTS
IN ICU OF RSUP DR. KARIADI SEMARANG

ABSTRACT

Background: Heparin has been used as therapy and as primary prophylaxis of DVT, although the safety of heparin, especially in critically ill patients who are at high risk of bleeding is still a subject of debate. This study is to investigate the effectiveness of heparin as a DVT prophylactic and its administration effect to the D-dimer in critically ill patients in the intensive care unit (ICU) of RSUP Dr. Kariadi Semarang. Objective : This study investigates the difference between the effect of subcutaneous heparin administration compared to intravenous heparin as DVT prophylaxis to the D-dimer in critical ill patients in the intensive care unit (ICU) of RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Methods: Clinical trials were conducted in 30 patients for 3 days by administering subcutaneous heparin 5000 IU bid for group I (n=15) and intravenous heparin 500 IU / h for group II (n=15), D-dimer were compared in critical ill patients in the intensive care unit (ICU) of RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Results: After 3 days administration of DVT prophylactic, significant decreased levels of D-dimer were obtained in both groups ($p=0.05$ and $p=0.00$) Although there was no difference in the D-dimer level between the administration of subcutaneous and intravenous heparin ($p=0.10$).

Conclusion: Administration of subcutaneous heparin 5000 IU bid and heparin 500 IU / h intravenously as a prophylactic DVT can significantly reduce the level of D-dimer. While there was no difference in the D-dimer levels between the administration of subcutaneous and intravenous heparin.

Keywords: Heparin, DVT, D-dimer

ABSTRAK

Latar belakang: Heparin telah digunakan sebagai terapi maupun sebagai profilaksis primer TVD, walaupun keamanan heparin khususnya pada pasien critical ill yang memiliki risiko tinggi perdarahan masih merupakan subyek perdebatan. Untuk itu kami ingin mengetahui efektifitas heparin sebagai profilaksis TVD dan pengaruh pemberiannya terhadap nilai D-dimer pada pasien *critical ill* di ruang rawat intensif (ICU) RSUP Dr. Kariadi Semarang. Tujuan : Pada penelitian ini peneliti ingin mengetahui perbedaan pengaruh pemberian heparin subkutan dibandingkan heparin intravena sebagai profilaksis TVD terhadap nilai D-dimer pada pasien *critical ill* di ruang rawat intensif (ICU) RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Metode: Dilakukan Uji klinik pada 30 pasien selama 3 hari dengan pemberian heparin subkutan 5000 IU bid sebagai kelompok I (n=15) dan heparin 500 IU/jam intravena sebagai kelompok II (n=15) dengan membandingkan D-dimer pada pasien *critical ill* di ruang rawat intensif (ICU) RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Hasil: Setelah 3 hari diberikan profilaksis TVD didapatkan hasil yang bermakna pada kedua kelompok terhadap penurunan kadar D-dimer ($p=0.05$ dan $p=0.00$). Sedangkan pada perbandingan antara heparin SK dan heparin IV didapatkan hasil yang tidak bermakna pada pemeriksaan D-dimer ($p=0.10$)

Simpulan: Pemberian heparin subkutan 5000 IU bid dan heparin 500 IU/jam intravena sebagai profilaksis TVD secara bermakna dapat

¹⁾Departemen/SMF Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang

menurunkan kadar D-dimer. Sedangkan pada perbandingan heparin SK dan heparin IV pada nilai D-dimer didapatkan hasil yang tidak bermakna.

Kata kunci: Heparin, TVD, D-dimer

PENDAHULUAN

Trombosis vena dalam (TVD) pada pasien-pasien dalam perawatan, telah menyita perhatian khusus baik dari segi medis maupun dampak ekonomis akibat besarnya anggaran biaya kesehatan.¹⁻¹³ TVD yang didapat di rumah sakit (*hospital-acquired*) diderita sekitar 10–33% dari keseluruhan pasien yang sedang dirawat dan lebih dari 10% dari pasien-pasien sakit kritis (*critically ill*).¹⁻⁸ TVD berulang terjadi sekitar 35% dari pasien sakit kritis, yang 23%-nya kemudian berkembang menjadi sindrom post-trombosis,³ yang sering menyebabkan komplikasi jangka panjang. TVD dapat berkembang menjadi tromboflebitis atau emboli paru (EP) dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas.^{3,14,15}

Pasien sakit kritis (*critically ill*) memiliki risiko terhadap TVD akibat gangguan aliran darah vena (stasis) atau aliran yang lambat (*low flow*) karena imobilisasi dan *inactivity*, disfungsi endotel vaskular, hiperkoagulabilitas, serta pengaruh penyakit yang mendasarinya. Semua faktor tersebut berperan dalam pembentukan penggumpalan darah (*clot*) dengan merusak keseimbangan sistem koagulasi dan fibrinolisis.⁴⁻⁶ Di samping itu, pasien *critical ill* sering disertai oleh SIRS dan/atau sepsis yang sering diperburuk oleh gangguan koagulasi intravaskular diseminata (DIC). Pasien *critical ill* dengan DIC ini mengalami reaksi inflamasi dan ketidakseimbangan sistem koagulasi berupa aktivasi koagulasi, penghambatan fibrinolisis, dan konsumsi inhibitor koagulasi, yang menyebabkan hiperkoagulasi dan deposisi fibrin dalam pembuluh darah kecil.

Kondisi ini membutuhkan suatu penatalaksanaan agresif terhadap penyakit yang mendasari dan penghambatan koagulasi yang efektif. Heparin telah digunakan sebagai terapi maupun sebagai profilaksis primer TVD pada kondisi biasa maupun pada *medically ill* seperti yang telah direkomendasikan oleh *American College of Chest Physicians*,^{9,16-19} walaupun keamanan heparin intravena khusus pada pasien *critically ill* yang memiliki risiko tinggi perdarahan masih merupakan subyek perdebatan.¹⁹

LMWH subkutan telah dinyatakan setara dalam efektivitas dan risiko perdarahannya dengan *unfractionated heparin* (UFH) intravena, serta dianggap memiliki beberapa kelebihan dibandingkan UFH intravena, seperti praktis dan tidak memerlukan pemantauan laboratorium rutin.¹⁷⁻²⁴ Namun demikian, LMWH subkutan kini dipertimbangkan kembali untuk digunakan pada pasien *critical ill* yang seringkali telah mengalami penurunan fungsi ginjal, karena memungkinkan terjadinya akumulasi LMWH dan efek perdarahan pada pasien *critical ill* dengan penurunan fungsi ginjal tersebut.²⁵⁻²⁷ Kini, pemakaian UFH subkutan pun dipikirkan kembali sebagai alternatif pada pencegahan TVD pada pasien *critically ill*, yang mungkin akan lebih aman, praktis (tanpa pengawasan laboratorium rutin), dan murah dibandingkan UFH intravena dan LMWH subkutan pada pasien *critically ill*.²⁷

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa UFH subkutan sama efektifnya dan sama amannya dengan UFH intravena pada terapi dan profilaksis TVD,²⁸ bahkan penelitian lainnya menunjukkan bahwa UFH subkutan ternyata lebih baik dari UFH intravena dalam menurunkan ukuran trombus,²⁹⁻³² sehingga UFH subkutan diharapkan dapat menjadi alternatif yang aman dan efektif dibandingkan UFH intravena. Namun demikian, belum ada studi prospektif komparatif yang tegas mengkonfirmasi efektivitas dan keamanan pemberian heparin subkutan untuk profilaksis TVD pada populasi pasien *critically ill* yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU). Oleh karena itu, diperlukan sebuah penelitian yang membandingkan pemberian profilaksis UFH subkutan dan UFH intravena sebagai pencegahan TVD dan pengaruhnya terhadap nilai D-dimer pada populasi tersebut.

METODE

Penelitian dilakukan terhadap 32 penderita yang sebelumnya telah mendapatkan penjelasan dan setuju mengikuti semua prosedur penelitian. Seleksi penderita dilakukan pada saat masuk ICU, penderita yang memenuhi kriteria ditentukan

sebagai sampel. Semua penderita dilakukan pemeriksaan laboratorium lengkap pada waktu masuk ICU. Pemeriksaan sampel dilakukan di laboratorium RSUP Dr. Kariadi Semarang. Hasil pemeriksaan laboratorium tersebut digunakan sebagai data dasar.

Pasien yang memenuhi kriteria, diberikan heparin subkutan 5000IUbid (kelompok I) dan heparin intravena 500 IU/jam (kelompok II).

Pemberian heparin subkutan dilakukan pada daerah lengan. Diberikan dengan spuit 1cc heparin 5000IU bid selama 3 hari. Sedangkan pemberian heparin intravena 500IU/jam diberikan secara intravena dengan *Syringe Pump* (SP) dengan spuit 20cc dimana terdapat 500IU per cc nya. Kemudian SP dijalankan 1cc/jam selama 3 hari.

Satu, dua hari setelah pemberian heparin pada masing-masing kelompok, dilakukan pemeriksaan kembali kadar D Dimer, PTT dan trombosit. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan data dasar. Dan setelah itu dilakukan analisis statistik.

Monitoring pada umumnya dengan mengukur tensi, nadi, laju pernafasan, suhu, SpO2 dan adanya perdarahan medis. Timbulnya perdarahan medis pada pasien, akan dikeluarkan dari penelitian.

HASIL

Pada penelitian ini sebanyak 32 pasien *critically ill* yang diberikan profilaksis heparin subkutan dan intravena dan masuk dalam kriteria inklusi dalam sampel penelitian. Pasien berkenan dimasukkan dalam penelitian dan menyetujui *informed consent*. Selanjutnya pasien dikelompokkan secara acak dalam kelompok yang mendapat profilaksis heparin subkutan (SK) sebanyak 16 pasien dan heparin intravena (IV) sebanyak 16 pasien.

Sebanyak dua pasien dieksklusikan karena mengalami perdarahan. Satu orang pasien dari kelompok SK dan satu orang pasien dari kelompok IV. Kedua subjek tersebut tidak diikutsertakan

Tabel 1. Karakteristik Awal Subyek Penelitian

Parameter	SK	IV	p*
Jenis Kelamin (L:P)	9 : 6	4 : 11	0,069
Umur	42,5 ± 1,74	45, 7± 1,83	0,62
BMI	25,3 ± 2,49	24,05 ± 3,13	0,23
Apache	13,7 ± 4,6	14,5 ± 7,67	0,754
Trombosit	155353 ± 80033,2	230667 ± 36661,2	0,84
PPT/K	1,10 ± 0,405	1,28 ± 0,412	0,225
D-Dimer	4082 ± 1238,5	2990 ± 1356,8	0,029 *

* Bermakna bila p<0.05

Tabel 2. Jenis penyakit masing-masing kelompok

Jenis Penyakit	Kelompok SK		Kelompok IV	
	Jumlah	%	Jumlah	%
Post Op B.Digestif	8	53,3	7	46,7
Post op Obstetri	3	20,0	2	13,3
Post op Ginekologi	1	6,7	1	6,7
Post op B. Orthopedi	1	6,7	0	0,0
Post op B. Vaskuler	0	0,0	1	6,7
Post op B. Urologi	1	6,7	0	0,0
Multiple trauma	1	6,7	0	0,0
Post op. B. Onkologi	0	0,0	1	6,7
Peny. Vaskuler	0	0,0	1	6,7
Sepsis sebab lain	0	0,0	2	13,3

Tabel 3. Perbedaan rerata selisih parameter koagulasi antar kelompok

Rerata Selisih	Kelompok SK		Kelompok IV		<i>p</i> **
	Mean ± SD	<i>p</i> *	Mean ± SD	<i>p</i> *	
D-Dimer					
Hari 1 dan 2	410,07 ± 807,303	0,69	1043,33 ± 807,303	0,02	0,073
Hari 1 dan 3	959,73 ± 1127,539	0,05	1621,33 ± 1041,654	0,00	0,106

*Bermakna bila $p < 0,05$ **Antar kelompok, bermakna bila $p < 0,05$ **Tabel 4.** Perbedaan rerata selisih kadar D-Dimer selama 3 hari perlakuan

Rerata Selisih	Kelompok SK		Kelompok IV		<i>p</i> **
	Mean ± SD	<i>p</i> *	Mean ± SD	<i>p</i> *	
D-Dimer					
H1 dan H2	410,07 ± 807,3	0,69	1043,33 ± 807,303	0,02	0,073
H1 dan H3	959,73 ± 1127,539	0,05	1621,33 ± 1041,654	0,00	0,106

*Bermakna bila $p < 0,05$ **Antar kelompok, bermakna bila $p < 0,05$

dalam analisis. Dengan demikian, sampel penelitian ini adalah sebanyak 15 pasien dari kelompok SK dan 15 pasien dari kelompok IV.

Pada Tabel 1 diperlihatkan data dasar seluruh subjek. Umur rerata grup SK $42,5 \pm 1,74$ tahun, tidak berbeda bermakna dengan rerata umur grup IV yaitu $45,7 \pm 1,83$ ($p=0,62$). Kelompok SK terdiri dari 9 orang laki laki dan 6 orang perempuan., secara statistik tidak berbeda bermakna dengan kelompok IV yaitu 4 orang laki laki dan 11 orang perempuan ($p=0,06$). Tidak dijumpai perbedaan bermakna untuk parameter umur, BMI, dan Skor *Apache* awal kedua kelompok sebelum pemberian profilaksis, demikian pula dengan hitung trombosit dan PPT/K awal. Pada kedua kelompok, sebagian besar subjek adalah pasien post operasi bedah digestif (Tabel 2).

Dijumpai perbedaan bermakna antara kedua grup untuk parameter D-Dimer awal, dimana pada kelompok SK lebih tinggi secara bermakna.

Perubahan parameter status koagulasi kelompok SK dan IV antara hari ke-1, hari ke 2 dan hari ke-3 diberikan profilaksis ditunjukkan pada Tabel 6. Data perubahan parameter status koagulasi sebelum dan sesudah mendapat profilaksis diuji normalitasnya menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data yang normal untuk semua parameter ($p > 0,05$). Data yang didapat kemudian diuji perbedaan reratanya dengan uji *t*-berpasangan.

D Dimer

Pada kelompok SK terjadi penurunan nilai D-dimer pada hari kedua profilaksis ($410,07 \pm 807,303, p=0,69$) dan hari ketiga profilaksis ($959,73 \pm 1127,539, p=0,05$), dimana penurunan tersebut bermakna secara statistik pada hari ketiga. Pada kelompok IV terjadi penurunan nilai D-dimer pada hari kedua profilaksis ($1043,33 \pm 807,303, p=0,02$) dan hari ketiga profilaksis ($1621,33 \pm 1041,654, p=0,00$), dimana penurunan tersebut bermakna secara statistik.

Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara pemberian heparin subkutan dan heparin intravena dalam menurunkan kadar D-Dimer ($p=0,07$ pada beda hari 1 dan 2, dan $p=0,10$ pada beda hari 1 dan 3).

Pasien tereksklusi

Sebanyak satu pasien diekklusikan dari kelompok heparin subkutan karena terjadi perdarahan medis .dan pada kelompok heparin IV, terdapat satu pasien yang dieksklusikan karena perdarahan medis.

PEMBAHASAN

Metode Terapi standar TVD adalah *unfractionated heparin* (UFH) intravena dan LMWH subkutan, selain trombolitik dan embolektomi. The

2008 *Chest Guidelines for Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease* merekomendasikan UFH 5 hari infus kontinyu, UFH subkutan, atau *low molecular weight heparin* (LMWH) subkutan, dan warfarin untuk terapi TEV.^{17,18}

Diagnosis TVD secara klinis terkadang sulit, karena 75% pasien yang diduga TVD ternyata tidak menderita TVD. Diagnosis pasti TVD adalah venografi, dengan sensitifitas dan spesifisitas mencapai 100%. Kelemahan venografi adalah bersifat invasif dan mempunyai efek samping flebitis serta trombosis, sehingga venografi tidak digunakan sebagai alat bantu pertama dalam mendiagnosis TVD.⁴⁶

Pada penelitian ini menggunakan heparin sebagai profilaksis TVD, dengan menilai kadar D-Dimer sebagai parameter koagulasinya.

D-Dimer

Hasil dari aktivasi koagulasi yaitu pada pemecahan fibrinogen menjadi fibrin, molekul fibrin secara spontan beragregasi menjadi fibrin ikat silang oleh faktor XIII, menghasilkan gumpalan fibrin. Dengan adanya ikat silang pada fibrin, plasmin akan melepas *fibrin degradation product* (FDP) yang terikat silang D-Domain dengan unit terkecil adalah D-dimer.^{57,58}

Deteksi adanya fibrin ikat silang, FDP dari D-dimer menunjukkan adanya reaksi fibrinolisis. Hal ini menunjukkan adanya hubungan antara uji D-dimer pada diagnosis trombo emboli. Kenaikan konsentrasi D-dimer menunjukkan keberadaan trombus, dan hal ini dapat ditemukan pada keadaan TVD, emboli pulmo dan DIC.

Pada penelitian ini didapatkan hasil perubahan kadar D-Dimer setelah pemberian Heparin subkutan (SK) dan Heparin intravena (IV) sebagai profilaksis TVD seperti digambarkan pada tabel 4.

Pada kelompok SK terjadi penurunan nilai D-Dimer pada hari kedua profilaksis ($p=0,69$) dan hari ketiga profilaksis ($p=0,05$), dimana penurunan tersebut bermakna secara statistik pada hari ketiga. Pada kelompok IV terjadi penurunan nilai D-Dimer pada hari kedua profilaksis ($p=0,02$) dan hari ketiga profilaksis ($p=0,00$), dimana penurunan tersebut bermakna secara statistik.

Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara pemberian heparin subkutan dan heparin intravena dalam menurunkan kadar D-

Dimer ($p=0,07$ pada beda hari 1 dan 2, dan $p=0,1$ pada beda hari 1 dan 3).

Hal ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan dimana pemberian heparin subkutan dan intravena dapat digunakan sebagai profilaksis TVD. Doyle *et al* melaporkan bahwa pemberian heparin IV dan Subkutan sama efektifnya dalam mencegah terjadinya emboli pulmonal pada pasien dengan TVD, demikian pula dengan Kearon *et al*. Sementara Walker *et al* justru menyatakan bahwa pemberian UFH subkutan *fixed-dose* lebih efektif dari LMWH pada pasien TEV akut.

Dalam penelitian ini, pemberian heparin subkutan dalam pencegahan trombosis secara statistik sama efektifnya dengan pemberian heparin intravena.

SIMPULAN

Pemberian heparin subkutan dan heparin intravena sebagai profilaksis (pencegahan) trombosis vena dalam (TVD) terbukti secara bermakna efektif menurunkan kadar D-dimer pada pasien *critical ill* di ruang rawat intensif (ICU) RSUP Dr. Kariadi Semarang. Pemberian heparin subkutan dan heparin intravena aman digunakan sebagai profilaksis (pencegahan) trombosis vena dalam (TVD).

DAFTAR PUSTAKA

1. Goldhaber SZ. Epidemiology of pulmonary embolism. *Semin Vasc Med* 2001 ;1:139-146.
2. Stratton MA, Anderson FA, Bussey HI, *et al*. Prevention of venous thromboembolism: Adherence to the 1995 American College of Chest Physicians consensus guidelines for surgical patients. *Arch Intern Med*. 2000;160:334-340.
3. Kahn SR. Frequency and determinants of the post thrombotic syndrome after venous thromboembolism. *Curt Opin Pulm Med* 2006;12:299-303.
4. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10:448-450.
5. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, *et al*. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981;26:115-117.
6. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995;274:335-337.
7. Silverstein MD, Heir JA, Mohr DN, *et al*. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-593.
8. Mc Garry LJ, Thompson D. Retrospective database analysis of the prevention of venous thromboembolism with low-

- molecular-weight heparin in acutely ill medical inpatients in community practice. *Clin Ther* 2004;26:419-430.
9. Heit JA. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin Thromb Hemost* 2002, 28(Suppl 2):3-13.
 10. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(Suppl):I4-I8.
 11. Heit JA, Cohen AT, Anderson FJ. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood*.2005; 106: 11.
 12. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. 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.
 13. O'Brien JA, Caro JJ. Direct medical cost of managing deep vein thrombosis according to the occurrence of complications. *Pharmacoeconomics* 2002;20:603-615.
 14. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-938.
 15. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
 16. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: the eight american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2008;133:381S-453S.
 17. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease* : american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:454S-545S
 18. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants* :american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:141S-159S
 19. Peterson D, Harward S, Lawson J.H. Anticoagulation strategies for venous thromboembolism. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2009; 21;125.
 20. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment : american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:257S-298S
 21. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, et al. Subcutaneous adjusted dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;164:1077-83.
 22. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006;296:935-42.
 23. Kleber FX, Witt C, MD, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003;145:614-21.
 24. Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL, Roy T, Al-Homsi S. Meta-Analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. *Clin Therapeutics* 2007;29, (11): 2395-2405.
 25. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecularweight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* 2009;43:1064-83.
 26. Levey SA, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
 27. Metzger NL, Chesson MM. Subcutaneous Unfractionated Heparin for Treatment of Venous Thromboembolism in End-Stage Renal Disease. *Ann Pharmacother* 2010;44:2023-7.
 28. Doyle DJ, Turpie AGG, Hirsh J, Best C, Kinch D, Levine MN, Gent M. Adjusted subcutaneous heparin or continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis: a randomized trial. *Annals of Int Med* 1987;107:441-445
 29. Bentley PG, Kakkar VV, Scully MF, MacGregor IR, Webb P, Chan P, Jones N. An objective study of alternative methods of heparin administration. *Thrombosis Research* 1980;18;177-187.
 30. Andersson G, Fagrell B, Holmgren K, Johnsson H, Ljungberg B, Nilsson E, Wilhelmsson S, Zetterquist S. Subcutaneous Administration of heparin: a randomized comparison with intravenous administration of heparin to patients with deep-vein thrombosis. *Thrombosis Research* 1982;27;631-639
 31. Robinson AM, McLean KA, Greaves M, Channer KS. Subcutaneous versus intravenous administration of heparin in the treatment of deep vein thrombosis; which do patients prefer? a randomized cross-over study. *Postgrad Med J* 1993;69:115-116
 32. Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Buller HR, ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1992;116:279-84.
 33. Suharti C. Dasar-Dasar Hemostasis. Dalam : Aru W Sundaru dkk. (editor) Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi keempat. Jakarta. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Edisi keempat. Jakarta. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI.2006.
 34. Oesman F, Setiabudy RD. Fisiologi Hemostasis dan Fibrinolisis. Dalam : Rahajuningsih D Setiabudy (editor). Hemostasis dan Trombosis. Edisi ketiga. Jakarta: Balai Penerbit FKUI;2007. hal.1-15
 35. Riddle JP, Aouizerat BE, Miaskowski CM, Lillicrap DP. Theories of blood coagulation. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2007; 24:123-31
 36. Gupta S, Bhagotra A, Gulati S, Sharma J. Guidelines for the transport of critically ill patients: clinical guide. *JK Science* 2004; Vol. 6 No. 2:109-112.
 37. Goldhaber SZ, Tapson VF, for the DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol*. 2004;93:259-262.
 38. Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, Markowitz AJ. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. *Evid Rep Technol Assess (Suture)* 2001;43(i-x):1-668.
 39. Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Molecular Biology and Biochemistry of the Coagulation Factors and Pathways

- of Hemostasis. In Beutler, Lichtman MA, Coller, Kipps TJ, Seligsohn (eds), Williams' Hematology, 7th Edition, McGraw-Hill, New York, New York, Chapter 106, 1665-1694, 2006.
40. Setiabudy RD. Patofisiologi Trombosis. Dalam : Rahajuningsih D Setiabudy (editor). Hemostasis dan Trombosis. Edisi ketiga. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2007. hal.245-52.
 41. Tambunan KL. Patogenesis Trombosis. Dalam : Aru W Sundaru dkk, (editor). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi keempat. Jakarta: BP FKUI; 2006. hal.765-8
 42. Furie BC. Mechanism of thrombus formation. *NEJM* 2008; 359:938-49
 43. Goodnight SHG, Hathway WE. Disorders of Hemostasis and Thrombosis. New York. McGraw Hill. 2001
 44. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005;131:417-30.
 45. Kessler C.M. The link between cancer and venous thromboembolism: A review. *Am J Clin Oncol* 2009;32: S3-S7.
 46. Bundens W.P. Diagnosis of Deep Vein Thrombosis. In editor: Bergan J.J. The Vein Book. USA, Elsevier, 2007. p 353-357.
 47. Spyropoulos A.C, Brotman DJ, Amin A.N, et al. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgery patient. *Cleve Clin J Med* 2008;Vol.75 [suppl3].
 48. Gardlund B, for the Heparin Prophylaxis Study Group. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. *Lancet* 1996;347:1357-1361.
 49. Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B. Reduction of mortality in general medical in-patients by low dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982;96:561-565.
 50. Kiil J, Axelsen F, et al. Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep vein thrombosis by low dose heparin. *Lancet* 1978;1:1115-1116.
 51. Sagar S, Massey J, Sanderson JM. Low dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary embolism. *BMJ* 1975; 4:257-259.
 52. Etchells E, McLeod RS, Geerts W, et al. Economic analysis of low dose heparin vs the low molecular weight heparin enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery. *Arch Intern Med* 1999; 159:1221-1228.
 53. Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: A systematic review. *Gynecol Oncol* 105 (2007) 813-819.
 54. Agnelli G, Caprini J.A. The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options. *J Surg Oncol* 2007; 96:265-272.
 55. Mamdani MM, Weingarten CM, Stevenson JG. Thromboembolic prophylaxis in moderate risk patients undergoing elective abdominal surgery: decision and cost-effectiveness analyses. *Pharmacotherapy* 1996; 16:1111-1127.
 56. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 Oct;13(10):818-29
 57. Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, Finazzi G. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? *Blood* 2009; 114:759.
 58. Visentin GP, Liu CY. Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* Aug 2007;21(4):685-96, vi.

