

**PENGGUNAAN LOVENOX SEBAGAI ANTI KOAGULAN
/ANTI TROMBOTIK UNTUK TERAPI DEEP VEIN
TROMBOSIS DITINJAU DARI
KEDOKTERAN DAN ISLAM**

3288



Oleh :

**ALINDA YULIANTI
NIM: 110.2004.011**

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat

untuk mencapai gelar Dokter Muslim

Pada

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI

J A K A R T A

2011

PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setuju untuk dipertahankan di hadapan Komisi Penguji Skripsi,
Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi

Jakarta, Maret 2011

Ketua Komisi Penguji



Dr. Hj. Sri Hastuti, Mkes

Pembimbing Medik



Dr. Lilian Batubara, Mkes

Pembimbing Agama



Dra. Hj. Siti Nur Riani M.Ag

ABSTRAK

PENGGUNAAN LOVENOX SEBAGAI ANTIKOAGULAN/ANTITROMBOTIK UNTUK TERAPI DEEP VEIN THROMBOSIS DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM

Akhir-akhir ini *lovenox* digunakan pada *deep vein thrombosis* karena terbukti memiliki efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan heparin standar. *Lovenox* berasal dari depolimersasi heparin alami mukosa usus babi sehingga hukum penggunaan *lovenox* menurut Islam masih dipertanyakan.

Tujuan penulisan skripsi ini untuk mengetahui profil, sumber, kandungan, mekanisme kerja, serta farmakokinetik dari *lovenox*, efektivitas dan efek samping *lovenox* pada *Deep Vein Thrombosis* dan mengetahui adanya keberadaan obat lain yang dapat digunakan untuk terapi *Deep Vein Thrombosis*. juga untuk mengetahui cara pandang Islam terhadap penggunaan *lovenox* pada terapi *Deep Vein Thrombosis*.

Lovenox adalah heparin dengan berat molekul rendah yang bekerja sama dengan anti trombin untuk menghambat faktor pembekuan Xa dan IIa. *Lovenox* memiliki bioavailabilitas yang tinggi serta waktu paruh 3-5 jam setelah pemberian subkutan. Dengan bioavailabilitas yang tinggi serta waktu paruh yang lebih panjang dari heparin standar, maka *lovenox* memungkinkan untuk digunakan 1 atau 2 kali per hari. Pemakaian *lovenox* tidak membutuhkan pemantauan yang ketat serta memiliki efek samping yang rendah sehingga pasien *Deep vein Thrombosis* dapat diterapi dengan rawat jalan.

Dalam pandangan Islam, babi adalah binatang yang haram untuk dijadikan bahan makanan ataupun obat-obatan, sehingga penggunaan *Lovenox* hanya dapat dilakukan pada kedaruratan yang membahayakan jiwa penderita *Deep Vein Thrombosis* serta tidak ada obat sejenis lain yang mempunyai keefektifitasan yang tinggi serta efek samping rendah seperti halnya *lovenox*.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan obat antikoagulan yang mempunyai keefektifitasan yang tinggi, efek samping rendah dan menggunakan bahan yang halal menurut Islam.

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Segala puji dan syukur kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan makalah ilmiah berjudul “ Penggunaan Lovenox Sebagai Antikoagulan/Antitrombotik untuk Terapi Deep Vein Thrombosis Ditinjau Dari Kedokteran Dan Islam” yang merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Muslim pada Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta

Pada kesempatan ini saya menyampaikan ucapan terimakasih yang tak terhingga kepada:

1. Prof Dr. Hj. Qomariyah, MS, PKK, AIFM, selaku Dekan FK YARSI semoga Allah SWT memberikan rahmat dan HidayahNya kepada ibu
2. Dr. Wan Nendra komarudin Sp.A selaku Wakil Dekan I yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengerjakan judul skripsi ini.
3. Dr. Hj. Sri Hastuti, Mkes, selaku Dewan Pembimbing Skripsi dan Selaku Komisi Penguji Skripsi Agama yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengerjakan judul skripsi ini.
4. Dr. Lilian Batubara, Mkes, selaku pembimbing medik yangtelah memberikan banyak masukan kepada saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Dra. Hj. Siti Nur Riani M.Ag, selaku Pembimbing Agama Islam yang telah memimbing dan mengarahkan serta memberikan banyak nasehat dan masukan kepada saya dalam menyelesaikan skripsi ini

6. Pimpinan dan Staff perpustakaan Universitas YARSI yang telah mempermudah saya dalam mencari literature yang saya butuhkan dalam penyusunan skripsi ini
7. Ayahanda tercinta H.Muhali, Ibunda tercinta H. Maryati, atas segala dukungan dan bimbingannya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini
8. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu saya dengan tulus dan ikhlas dalam menyelesaikan skripsi ini

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, baik dari segi penyusunan dan penguraiannya, oleh karena itu saya sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak guna perbaikan skripsi ini.

Akhir kata saya berharap semoga Allah SWT memberikan rahmat dan Hidayah-Nya sehingga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak, amin.

Jakarta, Maret 2011

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PERSETUJUAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Permasalahan	3
1.3. Tujuan	3
1.4. Manfaat	4
BAB II. PENGGUNAAN LOVENOX SEBAGAI ANTI KOAGULAN/ANTI TROMBOTIK UNTUK TERAPI DEEP VEIN THROMBOSIS DITINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN	
2.1. Deep Vein Thrombosis	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Faktor Resiko	6
2.1.3. Patogenesis	8
2.1.4. Gejala Klinis.....	10
2.1.5. Komplikasi	11
2.1.5.1. Emboli Paru	11
2.1.5.2. Insufisiensi Vena Kronik	12
2.1.6. Penatalaksanaan	13

2.2	Lovenox	16
2.2.1.	Farmakologi	16
2.2.2.	Farmakokinetik	18
2.3.	Penggunaan Lovenox Untuk Terapi Deep Vein Thrombosis..	21
BAB III.	PENGGUNAAN LOVENOX SEBAGAI ANTI KOAGULAN/ANTI TROMBOTIK UNTUK TERAPI DEEP VEIN THROMBOSIS DITINJAU DARI SEGI ISLAM	
3.1.	Deep Vein Thrombosis Menurut Islam	29
3.2.	Anjuran Berobat dalam Islam.....	34
3.3.	Penggunaan Lovenox Untuk Terapi Deep Vein Thrombosis Menurut Islam.....	38
BAB IV.	KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TERHADAP PENGGUNAAN LOVENOX UNTUK TERAPI DEEP VEIN THROMBOSIS	46
BAB V.	KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1.	Kesimpulan	48
5.2.	Saran.....	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Judul	Halaman
1.	Trombus Vena	5
2.	Formula Struktural Lovenox	17
3.	Farmakokinetik Lovenox	19
4.	Perbandingan antara penggunaan lovenox Dengan heparin standar pada pasien DVT	24
5.	Perbandingan efikasi dan keamanan enoxaparin(lovenox) Dengan Unfractionated Heparin pada DVT	27

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Dunia obat-obatan berkembang sedemikian pesat, mengikuti kualitas dan kuantitas penyakit yang tak kalah cepat berkembang. Namun demikian, pengkajian mengenai kehalalan obat ini masih banyak mengalami kesulitan dan hambatan, terutama yang berkaitan dengan minimnya informasi yang bisa diakses masyarakat umum. Pada obat-obatan yang beredar melalui resep dokter sangat sulit ditelusuri kandungan dan komposisi bahannya, karena akses yang didapatkannya juga sangat terbatas (Suryadi, 2008).

Beberapa temuan yang didapatkan di dunia obat antara lain adalah penggunaan bahan yang berasal dari babi, baik sebagai sumber bahan utama maupun sebagai bahan tambahan. Seperti halnya Lovenox yang terbuat dari proses *depolymerization* heparin alami dari mukosa usus babi. Lovenox banyak dipakai untuk terapi beberapa penyakit trombosis. Salah satu penggunaannya adalah untuk terapi deep vein thrombosis (Ahmad I, 2007).

Trombosis vena merupakan penyakit vascular yang menempati urutan ke-3 setelah penyakit iskemia jantung akut dan stroke. Insiden *Deep Vein Thrombosis* (trombosis vena dalam) di Amerika Serikat (AS) kurang lebih 159/100.000 atau 398.000 per tahun (Yusuf, 2008).

Berbagai kondisi klinis dapat menjadi faktor resiko terjadinya trombosis seperti *neoplasma*, infeksi, *imobilisasi pasca bedah*, *aterosklerosis*, hipertensi, penyakit jantung, *diabetes mellitus*, dan merokok. Usia lanjut adalah salah satu

faktor risiko utama, di mana 95% dari semua serangan trombosis terjadi pada usia 45 tahun atau lebih, dan dua pertiga trombosis berlaku di kalangan mereka yang berusia melebihi 65 tahun (wikipedia, 2008).

Trombosis terjadi jika keseimbangan antara faktor *trombogenik* dan mekanisme protektif terganggu. Faktor-faktor *trombogenik* itu meliputi gangguan pada sel endotel, terpaparnya subendotel akibat hilangnya sel endotel, aktivasi trombosit atau interaksinya dengan kolagen subendotel atau faktor von willebrand, aktivasi koagulasi, terganggunya *fibrinolisis* dan *stasis*, sedangkan mekanisme protektifnya meliputi faktor antitrombotik yang dilepaskan oleh sel endotel yang utuh, netralisasi faktor pembekuan yang aktif oleh komponen sel endotel, hambatan faktor pembekuan yang aktif oleh *inhibitor*, pemecahan faktor pembekuan oleh *protease*, pengenceran faktor pembekuan yang aktif dan trombosit yang beragregasi oleh aliran darah serta lisisnya trombus oleh sistem *fibrinolisis* (Sukrisman, 2006). Dampak lebih jauh dari *Deep Vein Thrombosis* (trombosis vena dalam) adalah *Pulmonary Emboly* (PE)'tromboemboli paru' yang disebabkan oleh lepasnya trombus menjadi emboli sehingga menyumbat sistem arteri (Creager M.A, 2000).

Penatalaksanaan trombosis vena dalam umumnya dilakukan secara mekanis dengan elevasi tungkai dan tirah baring, atau juga dengan pengobatan. Obat-obat yang digunakan adalah heparin standar, warfarin sodium, serta trombolisis (Yusuf, 2008). Akhir-akhir ini telah ditemukan obat baru yaitu Lovenox. *Lovenox* adalah golongan *heparin* yang mempunyai berat molekul rendah dengan efektivitas yang lebih tinggi dari heparin. Namun karena obat ini berasal dari proses depolimerisasi dari babi maka obat ini masih harus dipertimbangkan dalam penggunaannya terutama bagi umat Islam karena Islam

mengharamkan babi sebagai bahan makanan dan obat. Sebagaimana yang dikatakan dalam Al hadits yaitu sesungguhnya Allah menurunkan penyakit dan obat, dan Dia jadikan bagi tiap-tiap penyakit itu obatnya, maka berobatlah kamu, tetapi janganlah berobat dengan yang haram.

1.2. PERMASALAHAN

1. Bagaimana profil, sumber, kandungan, mekanisme kerja, dan farmakokinetik dari lovenox?
2. Bagaimana efektivitas dan efek samping lovenox pada *Deep Vein Thrombosis* (trombosis vena dalam)?
3. Apakah ada obat lain yang dapat dipakai untuk *Deep Vein Thrombosis*?
4. Bagaimana pandangan Islam terhadap penggunaan lovenox pada terapi *Deep Vein Thrombosis*?

1.3. TUJUAN

1.3.1. Tujuan umum

Mengetahui bagaimana peran Lovenox sebagai terapi untuk *Deep Vein Thrombosis* dalam rangka mengurangi angka kesakitan dan kematian akibat *Deep Vein Thrombosis*

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui profil, efek sumber, kandungan, mekanisme kerja, serta farmakokinetik dari lovenox.
2. Mengetahui efektivitas dan efek samping lovenox pada *Deep Vein Thrombosis*
3. Mengetahui keberadaan obat lain yang dapat digunakan untuk terapi *Deep Vein Thrombosis*

4. Mengetahui pandangan Islam terhadap penggunaan *lovenox* pada terapi *Deep Vein Thrombosis*

1.4 MANFAAT

1. Bagi penulis

- a) Memenuhi salah satu syarat kelulusan sebagai mahasiswa kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas YARSI
- b) Meningkatkan pengetahuan tentang gambaran umum dan tinjauan agama tentang *Deep Vein Thrombosis* dan pengobatan yang diberikan
- c) Meningkatkan keterampilan dan kemampuan dalam menulis dan berfikir logis dan aplikatif dalam memecahkan permasalahan ilmiah dan keIslaman

2. Bagi universitas

Diharapkan skripsi ini dapat digunakan sebagai bahan masukan dan informasi yang bermanfaat bagi seluruh civitas akademika Universitas YARSI tentang penggunaan *Lovenox* sebagai terapi untuk *Deep Vein Thrombosis* yang ditinjau dari kedokteran dan Islam.

3. Bagi masyarakat

Diharapkan skripsi ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan umat Islam khususnya tentang *lovenox* dan pengobatan lainnya yang diberikan untuk terapi *Deep Vein Thrombosis* yang ditinjau dari kedokteran dan Islam.

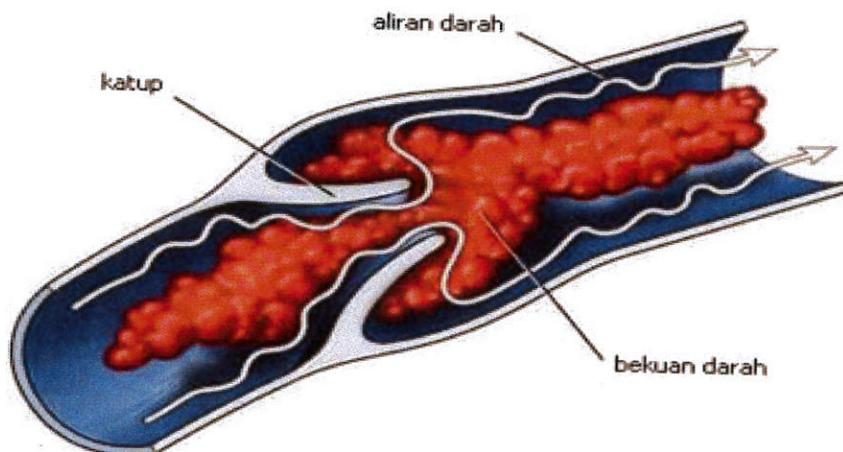
BAB II

**PENGGUNAAN LOVENOX SEBAGAI ANTIKOAGULAN/
ANTITROMBOTIK UNTUK TERAPI DEEP VEIN THROMBOSIS
DITINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN**

2.1 DEEP VEIN THROMBOSIS

2.1.1 DEFINISI

Deep vein thrombosis adalah suatu keadaan yang ditandai dengan ditemukannya bekuan darah di dalam vena dalam. Bekuan yang terbentuk di dalam pembuluh darah disebut trombus. Trombus dapat terjadi di vena superfisial (vena permukaan) maupun vena profunda (vena dalam), tetapi yang berbahaya adalah yang terbentuk di vena dalam (www.mentorhealthcare, 2008).



Gambar 1. Trombus Vena

(Sumber : www.medicastore.com)

Deep vein thrombosis sangat berbahaya karena seluruh atau sebagian dari trombus bisa pecah, mengikuti aliran darah dan tersangkut di dalam arteri yang sempit di paru-paru sehingga menyumbat aliran darah. Trombus yang berpindah-pindah disebut emboli (www.Mentorhealthcare, 2008).

Semakin sedikit peradangan yang berada di sekitar trombus, semakin longgar trombus mengikat ke dinding vena dan semakin mudah membentuk emboli. Penekanan pada otot betis bisa membebaskan trombus yang tersangkut, terutama ketika penderita kembali aktif (www.Mentorhealthcare, 2008).

Darah di dalam vena tungkai akan mengalir ke jantung lalu ke paru-paru, karena itu emboli yang berasal dari vena tungkai bisa menyumbat satu atau lebih arteri di paru-paru. Keadaan ini disebut emboli paru. Emboli paru yang besar bisa menghalangi seluruh darah yang berasal dari jantung sebelah kanan dan dengan cepat akan menyebabkan kematian (www.Mentorhealthcare, 2008).

2.1.2 FAKTOR RISIKO

Risiko terjadinya *Deep vein thrombosis* tergantung pada faktor intrinsik (pasien) dan ekstrinsik (lingkungan). Tindakan operasi misalnya merupakan faktor ekstrinsik yang amat penting. Penelusuran riwayat pasien sangat diperlukan pada pasien yang mengalami thrombosis (Ranuhardy D, 2000).

Penelitian terakhir menemukan ternyata infeksi juga merupakan faktor resiko terjadinya trombosis vena dalam. Infeksi yang menyebabkan kelainan ini misalnya infeksi saluran nafas dan traktus urinarius, yang biasa terjadi dalam dua minggu pertama setelah infeksi (Steven R., 2006)

Trombosis vena dapat terjadi pada 50% pasien yang mengalami prosedur *ortopedik*, terutama yang mengenai pinggang dan lutut dan pada 10-40% pasien yang mengalami trauma abdominal atau torak. Prevalensi trombosis vena yang tinggi terutama pada pasien kanker pancreas, paru, *traktus genitourinarius*, lambung dan payudara. Kurang lebih 10-20% pasien dengan *trombosis vena profunda idiopatik* mengalami kanker yang nyata secara klinis. Resiko trombosis meningkat setelah trauma, seperti *fraktur spina, pelvis, femur, dan tibia*. Imobilisasi tanpa peduli penyakit yang mendasarinya, adalah penyebab presdiposisi utama dari trombosis vena. Hal ini bertanggungjawab terhadap insiden yang relative tinggi pada pasien dengan *infark miokard akut* atau gagal jantung *kongestif*. Suatu penelitian menunjukkan diantara pasien yang mengalami *imobilisasi* di rumah sakit didapatkan kejadian thrombosis vena sebesar 13%. Penelitian lain yang dilakukan pada 617 pasien yang mengalami imobilisasi menunjukkan adanya kejadian emboli paru sebesar 27%, dimana sebagian besar kejadian emboli paru tersebut tidak terdiagnosis sebelum pasien meninggal. Insiden trombosis vena meningkat selama kehamilan, terutama pada trimester ketiga dan bulan pertama pasca persalinan, dan individu yang menggunakan *estrogen*. Berbagai jenis gangguan klinis yang menimbulkan *hiperkoagulabilitas* sistemik juga dapat menyebabkan trombosis vena (Creager M.A, 2000).

2.1.3 PATOGENESIS

Terdapat 2 bentuk status hiperkoagulabilitas atau trombosis yakni kondisi yang mengakibatkan peningkatan fungsi trombosit, dan kondisi yang menyebabkan sistem koagulasi dipercepat (Setiati S, 2001).

Meningkatnya fungsi trombosit disebabkan oleh gangguan aliran darah dan kerusakan endotel, juga disebabkan oleh meningkatnya sensitivitas trombosit terhadap faktor-faktor yang menyebabkan perlekatan dan agregrasi trombosit. Plak aterosklerosis mengganggu aliran darah, menyebabkan kerusakan endotel, dan merangsang perlekatan trombosit ke dinding pembuluh darah. Selanjutnya akan dilepaskan faktor-faktor pertumbuhan (growth factor) yang menyebabkan proliferasi otot polos, pada gilirannya dapat berperan pada terjadinya aterosklerosis. Merokok, kadar lipid dan kolesterol yang meningkat dan diabetes melitus juga mengakibatkan kerusakan dinding pembuluh darah, perlekatan trombosit dan akhirnya terjadi thrombosis (Setiati S, 2001).

Saat ini diyakini bahwa perubahan-perubahan yang terjadi pada sel-sel endotel yang melapisi dinding pembuluh darah akan mengubah sifat alamiah dari sel endotel yang semula bersifat antitrombotik menjadi sifat protrombotik. Dalam keadaan normal trombosit tidak dapat menempel pada lapisan endotel yang memiliki molekul anti adhesi seperti prostasiklin, nitrit oksida (NO), dan asam 13-hidoksioktadekanoat. Sel endotel memproduksi protasiklin yang merupakan inhibitor trombosit. Nitrit Oksida selain menjaga irama vaskular juga mencegah terjadinya oksidasi lipoprotein. Selain itu, aktivator plasminogen dan penghambat plasminogen juga diproduksi dan disekresikan. Terdapat pula pengikatan faktor-faktor koagulasi di lapisan endotel, dan permukaan sel endotel akan merangsang terjadinya koagulasi. Proses pembekuan di jalur intrinsik mulai dari faktoe XIa sampai pembentukan fibrin

dilakukan dipermukaan sel endotel. Pernyataan-pernyataan diatas membuktikan bahwa sel endotel mempunyai fungsi yang luas dan kompleks, dan menjadi semakin jelas bahwa sel endotel tidak bersifat pasif (Setiati S, 2001).

Perubahan yang terjadi pada konstituen darah adalah perubahan keseimbangan antara koagulasi dan fibrinolisis. Peningkatan aktivitas trombin atau penurunan aktivitas plasmin akan mempengaruhi terjadinya trombosis. Peningkatan aktivitas trombin timbul ketika ada pajanan antara darah dan faktor jaringan. Selain itu, peningkatan aktivitas trombin juga terjadi ketika ada defisiensi antikoagulan seperti protein c, protein S, atau antitrombin III. Penurunan aktivitas plasmin timbul ketika aktivator plasminogen menurun atau meningkat aktivitas inhibitor aktivator plasminogen. Defisiensi plasminogen yang teraktivasi akan memengaruhi terjadinya trombosis. Pada pasien yang mengalami trombosis setelah menjalani operasi, perubahan pada konstituen darah terlihat jelas tiga hari sebelum trombus terlihat pada pengamatan fibrinogen (Setiati S, 2001).

Faktor-faktor yang meningkatkan aktivasi sistem koagulasi adalah hambatan aliran darah, dan perubahan komponen faktor pembekuan (meningkatnya fakto prokoagulan, atau menurunnya faktor anti koagulan). Hambatan menyebabkan akumulasi faktor pembekuan teraktivasi dan trombosit, dan mencegah interaksi faktor pembekuan tersebut dengan inhibitor pembekuan. Aliran darah yang menghambat atau terganggu pada pasien dengan imobilisasi atau pasca operasi merupakan salah satu penyebab terjadinya trombosis vena. Gagal jantung juga berperan pda terjadinya kongesti vena dan trombosis. Hiperkoagulasi juga sering terjadi pada penyakit kanker dan sepsis (Setiati S, 2001).

Pembentukan trombus vena dimulai pada kantung di dinding pembuluh darah vena. Turbulensi dan hambatan aliran arah (stasis) mengganggu pembersihan faktor koagulasi yang teraktivasi dan menyebabkan terjadinya kontrak antara trombosit dengan dinding pembuluh darah di daerah tersebut. Trombosit melepaskan prokoagulan yang mengaktifkan trombin dan pembentukan fibrin. Fibrin tersebut akan mengikat dan mengaktifkan lebih banyak trombosit dan menyebabkan terbentuknya thrombus (Setiati S, 2001).

Pembentukan trombus diatur oleh interaksi antara faktor prokoagulan dengan protein antikoagulan (yang menghambat pembentukan trombus dan enzim fibrinolitik yang menghasilkan trombolisis). Keseimbangan antara prokoagulan dan aktifitas fibrinolitik pada usia lanjut cenderung berubah ke arah pembentukan trombus. Kadar fibrinogen pada usia lanjut akan meningkat pada 40% dan faktor pembekuan lainnya juga akan meningkat, namun kadar antitrombin III akan berkurang. Perubahan faktor koagulasi tersebut sejalan dengan perubahan pada aktivitas fungsional, yaitu peningkatan aktivitas prokoagulan dan penurunan aktivitas fibrinolitik pada usia lanjut. Dengan demikian, proses menua akan mengakibatkan keadaan status hiperkoagulabilitas, sehingga kejadian trombosis akan lebih banyak dijumpai pada usia lanjut terutama yang memiliki faktor resiko trombosis lainnya, seperti penyakit kardiovaskular (Setiati S, 2001).

Peningkatan faktor –faktor koagulasi pada usia lanjut akan menyebabkan kejadian trombosis meningkat seiring bertambahnya tuanya seseorang. Oleh karena itu, usia lanjut sendiri dianggap merupakan faktor resiko penting terjadinya trombosis. Berbagai macam penyakit kronik, infeksi dan keganasan yang mengganggu fungsi endotel pembuluh darah umumnya juga sudah dialami oleh orang usia lanjut. Selain itu, orang usia lanjut umumnya kurang bergerak dan

terjadinya penurunan massa otot di betis pada usia lanjut akan mengurangi aliran balik vena sehingga memudahkan terbentuknya thrombus (Setiati S, 2001).

2.1.4 GEJALA KLINIS

Emboli paru dan sindroma insufisiensi vena kronik merupakan akibat paling penting pada *Deep vein thrombosis*. *Deep vein thrombosis* pada vena *iliaca*, *femoralis*, atau *poplitea* ditunjukkan oleh pembengkakan hangat, dan *eritema unilateral* pada tungkai bawah. Nyeri tekan mungkin terjadi sepanjang vena yang terkena dan mungkin dapat dipalpasi sebagai tali.

Turgor jaringan mungkin meningkat, *distensi vena superfisialis* dan gambaran vena kolateral yang menonjol. Pada beberapa pasien, hemoglobin *deoksigenase* dalam vena yang stagnasi memberikan warna sianotik pada ekstremitas. Kondisi ini disebut *phlemasia cerulia dolens*. Pada *edema* tungkai bawah yang nyata, tekanan jaringan interstitial melebihi tekanan perfusi kapiler, sehingga menyebabkan keputihan, kondisi tersebut dinamakan *phlegmasia alba dolens* (Creager M.A, 2000).

2.1.5 KOMPLIKASI

2.1.5.1. Emboli paru

Data yang ada menunjukkan bahwa lebih dari 95% kasus emboli paru terjadi akibat trombus yang terbentuk di dalam sistem vena dalam ekstremitas bawah. Selanjutnya pembuluh-pembuluh vena tungkai besar (*vena poplitea* dan vena lain di atasnya) selama ini merupakan sumber yang paling sering ditemukan untuk terjadinya emboli paru yang mendapatkan perhatian klinis. Trombus yang terjadi

dalam rongga jantung sisi kanan atau pembuluh vena lainnya menyebabkan sebagian emboli paru tersebut, tetapi keadaan ini jarang dijumpai kecuali jika terdapat factor pencetus seperti pemasangan *indwelling catheter* atau kawat untuk pemacu jantung di dalam kordis. Trombosis arterial pulmonalis in situ jarang terjadi. Dengan demikian, peristiwa emboli harus dilihat sebagai komplikasi trombosis vena dalam pembuluh vena ekstremitas bawah. Akhirnya, 90% akibat emboli terjadi dalam satu sampai dua jam, sebelum suatu rencana diagnostic-terapeutik diimpletasikan. Bukti ini memiliki beberapa implikasi penting pada tromboemboli paru yaitu

1. Pencegahan Deep Vein Thrombosis merupakan pendekatan yang efektif untuk pencegahan dan kematian akibat emboli
2. Terapi Deep Vein Thrombosis yang tepat dapat membatasi frekuensi terjadinya emboli
3. Teknik yang mengidentifikasi pasien beresiko tinggi terhadap Deep Vein Thrombosis dan memungkinkan ditegakkannya diagnostik tepat yang merupakan kunci untuk mengurangi resiko emboli

Gambaran diagnostic Emboli Paru

Penelitian terhadap pasien dengan thrombosis vena pada pembuluh vena *femur* (*vena poplitea* dan vena yang ada diatasnya) telah memperlihatkan bahwa emboli asimtomatik yang sering dengan derajat yang cukup berat, terjadi pada 60-40% pasien. Pada pasien yang simptomatik, gejalanya berupa :

1. Sesak nafas yang tidak dapat dijelaskan dan timbulnya mendadak
2. Nyeri dada pleuritik serta hemoptisis sering ditemukan kalau infark sudah terjadi

3. Perasaan tertekan didaerah substernal yang hebat (kemungkinan disebabkan oleh iskemia ventrikel kanan), bisa sampai menyebabkan gejala sinkop yang menunjukkan kelainan neurologi.

2.1.5.2. Insufisiensi Vena Kronik

Setelah Deep Vein Thrombosis, daun katup yang halus menjadi tebal dan kontraksi sehingga tidak mampu mencegah aliran balik darah, vena menjadi kaku dan dindingnya menebal. Meskipun sebagian besar vena mengalami rekanalisasi setelah episode thrombosis, vena proksimal yang besar tetap tertutup. Inkompetensi sekunder timbul dalam katup distal karena tekanan yang tinggi menyebabkan distensi vena dan memisahkan daun katup. Disfungsi katup vena dalam primer juga dapat terjadi tanpa thrombosis sebelumnya. Pasien dengan insufisiensi vena seringkali mengeluh nyeri tumpul pada tungkai bawah yang memburuk dengan berdiri lama dan sembuh dengan elevasi tungkai. Pemeriksaan menunjukkan lingkaran tungkai bawah bertambah, *edema*, *vena varikosa superficial*. *Eritema*, *dermatitis* dan hiperpigmentasi terjadi sepanjang sisi distal tungkai bawah dan terjadi ulserasi kulit dekat maleolus media. (Creager M.A, 2000).

2.1.6 PENATALAKSANAAN

Pencegahan embolisme paru adalah alasan yang paling penting untuk mengobati pasien dengan trombosis vena dalam karena pada stadium dini trombus mungkin longgar dan melekat pada dinding pembuluh darah secara lemah.

(Creager M.A, 2000).

Penatalaksanaan Deep Vein Thrombosis umumnya diberikan penatalaksanaan mekanis dengan elevasi tungkai dan tirah baring dan juga dengan pengobatan. Untuk kasus trombosis vena dalam yang disebabkan oleh defisiensi *AT III, protein C, dan protein S* tidak berbeda dengan kasus yang lain yaitu dengan pemberian heparin dan dilanjutkan dengan antikoagulan oral seumur hidup. Beberapa pengobatannya adalah sebagai berikut :

1. Heparin standar/heparin berat molekul rendah

Heparin merupakan obat yang mempunyai kemampuan untuk mencegah perluasan trombus, termasuk mencegah terjadinya embolus paru yang berasal dari trombus. Heparin standar diberikan 100 IU/kgBB bolus, dilanjutkan dengan pemberian heparin drip dimulai dengan 1000 IU/jam. Enam jam kemudian diperiksa APTT untuk menentukan dosis selanjutnya. Target untuk pengobatan yang diinginkan, yaitu APTT antara 1,5-2,5 kali kontrol. Bila APTT kurang dari 1,5 dosis dinaikkan 100-200 IU/kgBB/ jam. Bila APTT lebih dari 2,5 kali, dosis diturunkan pula 100- 200 IU/kgBB/jam. Bila APTT antara 1,5-2,5, dosis tetap. Untuk penyesuaian hari pertama APTT diperiksa tiap 6 jam, hari kedua tiap 12 jam dan hari ketiga tiap 24 jam. Dosis heparin dapat mencapai 30000-40000 IU/24 jam. Pada pasien dengan resiko tinggi perdarahan, heparin dapat dimulai dengan dosis

80 IU/kgBB, dilanjutkan dengan 18 IU/kgBB/jam, dan seterusnya berdasarkan hasil APTT. Bila diberikan heparin berat molekul rendah (nadroparin) diberikan dengan dosis 0,10 ml/kg atau *LOVENOX* (injeksi enoxaparin) 1 mg/ kgBB diberikan tiap 12 jam. Biasanya tidak diperlukan pemantauan. Tetapi, dalam keadaan klinis tertentu seperti obesitas, pasien dengan BB kurang dari 50 kg, gagal ginjal kronis, kehamilan, bila dianggap perlu dapat diperiksa anti faktor Xa untuk menentukan dosis LMWH dengan kisaran terapi 0,3-0,7 IU. Pengobatan dengan heparin standar atau LMWH dapat disertai dengan memberikan warfarin pada hari pertama dan pemberian heparin dihentikan setelah INR (*International Normalized Ratio*) 2,0-3,0 tercapai sesudah 5 hari (Yusuf, 2008).

2. Warfarin

Antikoagulan oral warfarin dapat dimulai segera sesudah pemberian heparin sehingga lama pemberian heparin lebih singkat. Warfarin diberikan 6-10 mg hari pertama, diturunkan hari kedua dan sesudah 4-5 hari kemudian diperiksa INR. Bila nilai INR sudah mencapai 2-3, heparin dapat dihentikan sesudah 24 jam berikutnya. Lama pemberian antikoagulan oral bergantung pada ada atau tidaknya faktor resiko. Bila faktor resiko tidak ada, antikoagulan dapat dihentikan sesudah 3-6 bulan. Namun bila ada, antikoagulan oral bisa diberikan dalam jangka lama atau seumur hidup (Yusuf, 2008).

3. Trombolisis

Pengobatan dengan trombolisis, contohnya *streptokinase*, *urokinase* *recombinant tissue activator* (tPA) dapat dipertimbangkan pada pasien bila disertai emboli paru masif dan syok. Obat fibrinolisis mengurangi besarnya darah beku pada trombosis vena dalam kaki yang diperlihatkan dengan angiografi, yaitu 30-40% terjadi lisis komplet dan 30% terjadi lisis parsial. Obat trombolisis diberikan

langsung melalui kateter pada pasien dengan trombolisis iliofemoral masif. Beberapa penelitian melaporkan pada pasien yang mendapatkan obat trombolisis, angka kejadian sindrom pascatrombosis berkurang. Akan tetapi, saat ini pemberian obat trombolisis vena hanya dianjurkan pada trombolisis vena iliofemoral (Yusuf, 2008).

4. Antiagregasi trombosit

Umumnya tidak diberikan pada trombosis vena dalam, kecuali ada indikasi. Seperti sindrom Antifosfolipid (APS) dan *sticky platelet syndrome*. Aspirin dapat diberikan dengan dosis bervariasi mulai dari 80-320 mg (Yusuf, 2008).

5. Trombektomi vena

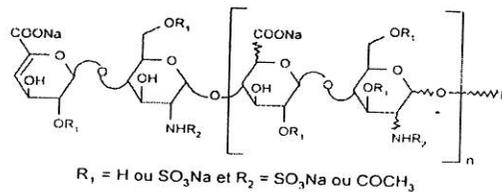
Trombektomi vena yang mengalami trombosis memberikan hasil yang baik bila dapat dilakukan segera sebelum lewat tiga hari dengan tujuan pertama untuk mengurangi gejala pascafflebitis, mempertahankan fungsi katup dan dengan demikian mencegah terjadinya komplikasi seperti ulkus stasis pada tungkai bawah dan untuk mencegah emboli paru. Kadang trombektomi masih memberikan hasil yang baik, walaupun dilakukan setelah lewat 5 hari bahkan sampai 4 minggu apalagi bila trombosis yang terjadi segmental. Bila terjadi stenosis pada salah satu segmen vena dipertimbangkan untuk dilatasi dengan balon dan bidai

Kontraindikasi trombektomi adalah pada pasien dengan tumor yang *inoperable* atau bila pemberian antikoagulan tidak dianjurkan. Indikasi yang tepat untuk melakukan trombektomi pada trombosis vena adalah pada kasus *phlegmasia cerulea dolens* yaitu suatu kombinasi trombosis vena dalam dengan iskemi yang sangat nyeri, hilangnya pulsasi distal dan ekimosis. Trombektomi (dengan membuat fistula arteri-vena sementara) merupakan pilihan baik pula pada pasien dengan trombosis vena ileofemoral kurang dari satu minggu. Tindakan ini bertujuan mencegah meluasnya trombosis serta terjadinya emboli dan rusaknya katup vena.

2.1 FARMAKOLOGI LOVENOX

Lovenox (injeksi sodium enoxaparin) adalah golongan obat anti trombosis yang dikenal sebagai heparin molekular berbobot ringan (LMWH). Berat molekul lovenox adalah 3.800 - 5.000 daltons sedangkan berat molekul heparin adalah 15.000 daltons. *Lovenox* didapatkan dengan proses depolymerization heparin alami dari mukosa usus babi. *Lovenox* memiliki aktivitas antitrombotik

RUMUS MOLEKUL LOVENOX



R	X = 15 to 25 %		n = 0 to 20
	100 - X	H	n = 1 to 21

Keterangan :

X adalah persentase rantai polisakarida yang mengandung 1.6 derivat anhidro pada hasil akhir pengurangan. Berat molekul diperkirakan 4500 dengan range antara 3500 sampai 5000 daltons. Enoxaparin sodium/Lovenox ini berbentuk bubuk berwarna merah terang dapat larut didalam air namun tidak dapat larut pada etanol dan kloroform. Larutan Aqueous yang terdapat pada Enoxaparin sodium atau Lovenox ini memiliki pH antara 6.2 sampaidengan 7.7.

Mekanisme kerja enoxaparin ialah antithrombin-dependent. Sebagian besar aktivitasnya adalah bekerja sama dengan antitrombin dalam mempercepat laju netralisir faktor pembekuan yang aktif, tetapi mungkin juga melibatkan mekanisme lain. Enoxaparin lebih berpotensi dalam menghambat pembekuan oleh factor Xa dan IIa (Sanofi-aventis, 2008).

Lovenox tidak dapat diukur secara langsung di dalam aliran darah. Tetapi lebih baik diukur terhadap pengaruh pada pembekuannya. Dosis Heparin dapat dinilai dengan melihat perpanjangan aPTT maupun dengan aktivitas inhibisi terhadap faktor Xa. Untuk *Lovenox*, aPTT secara signifikan mungkin relatif tidak diperpanjang pada dosis pencegahan dan pada dosis terapi, aPTT tidak digunakan untuk pengukuran efek dari *lovenox*. Potensi *Lovenox* /enoxaparin dapat digambarkan dengan anti Xa IU (1 mg enoxaparin sama dengan 100 IU anti Xa) (Sanofi-aventis, 2008).

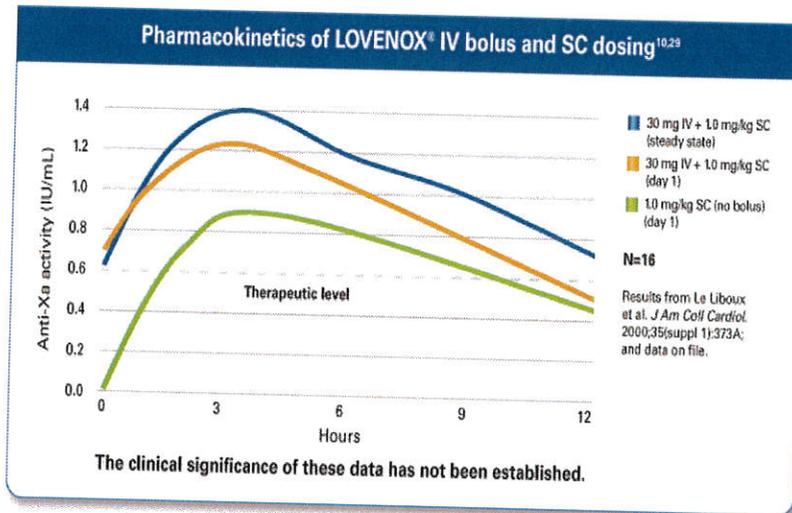
Pada pemakaian *lovenox* dapat terjadi efek samping seperti pemakaian obat antikoagulan yang lain yaitu perdarahan. Tetapi perdarahan yang terjadi lebih rendah dari obat antikoagulan yang lain. Selain perdarahan *lovenox* juga dapat menyebabkan trombositopenia, lebam & nekrosis (kematian sel atau jaringan) kulit pada tempat penyuntikan, reaksi alergi kulit atau alergi sistemik (Sanofi-aventis, 2008).

FARMAKOKINETIK LOVENOX

• Absorpsi

Farmakokinetik enoxaparin (*lovenox*) telah dipelajari terhadap kadar antiXa nya didalam plasma. Mutlak rata-rata bioavailabilitas enoxaparin ketika diberikan di bawah kulit sukarelawan yang sehat adalah sekitar 92% (Sanofi-aventis, 2008).

Puncak tertinggi kadar anti Xa didalam Plasma terjadi setelah 3 sampai 5 jam diinjeksikan secara subkutan pada pasien yang sehat dengan dosis secara berurutan yaitu . 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg dan 1,5 mg/kg dan terlihat kadar anti Xa-nya-didalam plasma secara berurutan sekitar 0,2, 0,4, 1,0 dan 1,3 IU/mL (Sanofi-aventis, 2008).



Gambar 3

Farmakokinetik lovenox pada dosis IV bolus dan subkutan

(sumber : www.lovenox.com)

• Distribusi

Volume distribusi enoxaparin adalah sekitar 5 liter. Jika diberikan secara subkutan, maka clearance enoxaparin ialah sekitar 15 mL/min. Data yang didapat dari percobaan klinis pada sukarelawan yang jumlahnya kecil menunjukkan bahwa enoxaparin dengan aktivitas anti Xa nya, tidak terlihat masuk kedalam barrier plasenta sedikitnya selama trimester kedua kehamilan (Sanofi-aventis, 2008).

- **Metabolisme**

Enoxaparin dimetabolisme di hati dengan proses desulfasi dan depolymerisasi

- **Ekskresi**

Eliminasi terjadi dengan waktu paruh kira-kira 4 jam setelah pemberian secara subkutan dan setelah sekitar 7 jam pemberian dosis ulang pada sukarelawan yang sehat.

Jalur utama pengeluaran ialah ginjal. Clearance ginjal berupa pecahan aktif sekitar 10% dari dosis yang diberikan dan jumlah clearance ginjal fragmen aktif dan non aktif adalah 40 % dari dosis yang diberikan (Sanofi-aventis, 2008).

- **Komposisi**

LOVENOX (enoxaparin sodium solution untuk injeksi) pra-mengisi jarum suntik: masing-masing jarum suntik mengandung 100 mg/mL enoxaparin sodium dalam air untuk injeksi. Cairan di jarum suntik sebelum diisi tidak memakai bahan pengawet dan dimaksudkan untuk penggunaan injeksi dosis tunggal.

Multiple dose vial: Masing-masing Multiple dose vial berisi 300 mg enoxaparin sodium didalam 3,0 mL air untuk injeksi (konsentrasi 100 mg/mL) dan 1,5% (W/v) benzyl alkohol sebagai bahan pengawet

LOVENOX HP (enoxaparin sodium solution untuk injeksi) sebelum dimasukkan dalam jarum suntik: masing-masing syringe berisi 150 mg/mL enoxaparin sodium dalam air untuk injeksi. solution di pre-filled jarum suntik tidak menggunakan bahan pengawet dan dimaksudkan untuk penggunaan injeksi dosis tunggal. PH jarum suntik dan multiple dose vial adalah 5,5 - 7,5 dengan kira-kira 100 IU anti-Factor Xa tiap 1 mg obat (referensi terhadap W.H.O. First International Low Molecular Weight Heparin Reference Standard). Nitrogen dipakai di headspace untuk menghambat oksidasi .(Sanofi Aventis, 2008).

Kerja anti trombotik

Efek antitrombotik *lovenox* (injeksi enoxaparin sodium) telah diuji dengan memberikan injeksi subkutan pada tupai, kelinci, anjing, kera serta domba uji klinik dilakukan secara invitro dengan teknik putaran Chandler (Sanofi-aventis, 2008).

Sebelum dilakukan percobaan dengan enoxaparin (25-1250 kontra-Xa U/kg) binatang-binatang tersebut diberikan pencetus thrombus dengan menggunakan *thrombogens* yang ampuh dan diketahui potensialnya seperti *ADP*, *human thromboplastin*, *alkohol sebanyak 70%*, *asam ellagig*, *simulasi listrik* dan *Prothrombin Complex Concentrate/Russell's Viper Venom (PCC/RVV)*. Efek ini berhubungan dengan dosis dan sangat spesifik untuk faktor Xa yang diinduksi oleh thrombin pada dosis yang sangat rendah sekalipun. Pada kondisi tertentu, *lovenox* (enoxaparin) yang diberikan setelah *thrombogens* terbukti menghambat perkembangan thrombus yang sudah ada pada pembuluh darah kelinci (Sanofi-aventis, 2008).

Potensi efek antitrombotik enoxaparin mirip dengan heparin pada semua spesies hewani. Jika diberikan secara terus menerus, efek *lovenox* (enoxaparin) akan lebih kuat dari heparin. Kedua obat juga secara signifikan mengurangi gumpalan fibrin di dalam arteriovenous kelinci. Namun kerja *anti-platelet* dan anti-IIa merupakan efek ke-dua dari obat. Terdapat perbedaan mencolok dari heparin, dimana enoxaparin menunjukkan lemah pada aktivitas anti-IIa dan hanya dapat menurunkan jumlah platelet pada level thrombus yang sangat kecil saja (Sanofi-aventis, 2008).

Efek Antikoagulan

Enoxaparin mempunyai aktivitas pencegah penggumpalan jika diberikan secara subkutan maupun langsung ke dalam pembuluh darah kelinci, anjing, kera dan tikus. Tetapi dosis yang diperlukan untuk aktivitas antikoagulan relative lebih tinggi dari dosis yang diperlukan untuk aktivitas antithrombotik-nya. Ketika diinjeksikan secara subkutan kepada kelinci (313-1330 anti-Xa U/kg), enoxaparin memperpanjang waktu pembekuan (TT dan aPTT), menginhibisi faktor Xa dan IIa, tetapi tidak memperpanjang waktu prothrombin (PT) (Sanofi-aventis, 2008).

2.2 PENGGUNAAN LOVENOX UNTUK TERAPI DEEP VEIN THROMBOSIS (TROMBOSIS VENA DALAM)

Keamanan dan efikasi enoxaparin untuk terapi *Deep Vein Thrombosis* (trombosis vena dalam) telah dinilai pada dua percobaan klinik terhadap 1401 pasien Pertama

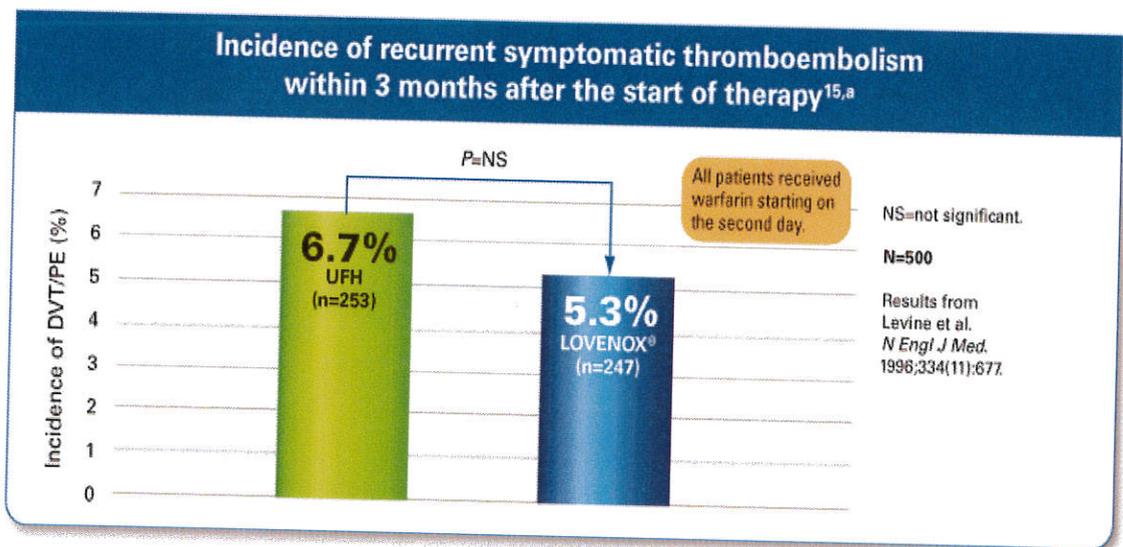
Pada sebuah *multicenter group study*, dilakukan percobaan klinik untuk membandingkan persentase efektivitas antara lovenox dan heparin, terhadap 900 pasien *Deep Vein Thrombosis* pada ekstremitas bawah dengan atau tanpa komplikasi emboli paru. Pasien berumur antara 18 tahun sampai dengan 92 tahun. Semua pasien dirawat di rumah sakit. (rata-rata adalah berumur 60.7 tahun) dengan komposisi 54.7% pria dan 45.3% wanita. Pasien –pasien tersebut dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok yang pertama berjumlah 298 pasien diterapi dengan injeksi subkutan **lovenox 1.5 mg/ kg 1 X sehari.**, kelompok yang kedua sebanyak 312 pasien diterapi dengan injeksi subkutan **lovenox 1mg/kg setiap 12 jam** dan kelompok ketiga yang berjumlah 290 pasien diterapi dengan **heparin bolus intravena (5000 unit) diikuti dengan infuse kontinu heparin.** Seluruh pasien juga mendapatkan terapi *warfarin*

sodium (dihentikan setelah INR (*International Normalized Ratio*) 2,0-3,0 tercapai.). Pemberian *warfarin sodium* dimulai segera setelah 72 jam pemberian *lovenox* injeksi atau *heparin* standar dan diteruskan selama 90 hari. *Lovenox* injeksi atau *heparin standar* diberikan minimal selama 5 hari atau bila *warfarin sodium* telah mencapai target INR yaitu 2.0-3.0. (Sanofi Aventis, 2008)

Hasil studi

Dari uji klinik pertama ini didapatkan persentase perbandingan efektivitas *lovenox* dengan *heparin*. didapatkan hasil akhir dari kelompok pertama yang diterapi dengan **Lovenox injeksi 1.5mg/kgbb 1 X sehari secara Subkutan**, menyisahkan pasien *Deep Vein Thrombosis* tanpa emboli paru sebanyak 11 dari 298 pasien atau **(3.7%)**, *Proximal Deep Vein Thrombosis* sebanyak 9 dari 298 pasien atau **(3%)** dan pasien *Deep Vein Thrombosis* dengan emboli paru sebanyak 2 dari 298 pasien atau **(0.7%)**. Hasil akhir dari kelompok kedua yang diterapi dengan **Lovenox injeksi 1mg/kgbb setiap 12 jam Subkutan**, menyisahkan pasien *Deep Vein Thrombosis* tanpa emboli paru sebanyak 7 dari 312 pasien atau **(2.2%)**, *Proximal Deep Vein Thrombosis* sebanyak 6 dari 312 pasien atau **(1.9%)** dan pasien *Deep Vein Thrombosis* dengan emboli paru sebanyak 2 dari 312 pasien atau **(0.6%)**. Sedangkan hasil akhir pada kelompok ketiga yang diberikan **heparin bolus IV sebanyak 5000 unit diikuti infuse continu heparin untuk mencapai aPTT 60 s/d 85 detik**, menyisahkan pasien *Deep Vein Thrombosis* tanpa emboli paru sebanyak 8 dari 290 pasien atau **(2.8%)**, *Proximal Deep Vein Thrombosis* sebanyak 7 dari 290 pasien atau **(2.4%)** dan pasien *Deep Vein Thrombosis* dengan emboli paru sebanyak 4 dari 290 pasien atau **(1.4%)**.

Hasil presentase perbandingan ketiga kelompok pasien di atas menunjukkan bahwa injeksi subkutan *Lovenox* pada dosis 1.5mg/kgbb 1 kali perhari maupun 1mg/kgbb setiap 12 jam pada terapi *Deep Vein Thrombosis* dengan atau tanpa emboli paru terbukti lebih efektif dari heparin dosis standar yang diikuti infuse kontinu heparin. Tetapi pada *Proximal Deep Vein Thrombosis*, hanya injeksi subkutan lovenox 1mg/kgbb yang diberikan setiap 12 jam yang terbukti paling efektif. Dengan demikian dapat diartikan bahwa injeksi subkutan Lovenox 1mg/kgbb setiap 12 jam sekali adalah yang paling efektif untuk terapi *Deep Vein Thrombosis* dengan atau tanpa emboli paru dan *Proximal Deep Vein Thrombosis*. (Sanofi Aventis, 2008)



Gambar 4

Perbandingan antara penggunaan lovenox pada pasien DVT rawat jalan dengan penggunaan heparin standar pada pasien DVT rawat inap

(sumber : www.lovenox.com)

Ke-dua

Pada percobaan klinik yang kedua ini, pasien *Proximal Deep Vein Thrombosis* akut yang berjumlah 501 pasien dengan rentang umur antara 19 tahun s/d 96 tahun dimana perbandingan antara pria dan wanita adalah 60.5 % banding 39.5%. pasien-pasien ini dirandom sehingga menjadi dua kelompok. Kelompok pertama yang diterapi dengan injeksi subkutan *Lovenox* 1mg/kgbb tiap 12 jam berjumlah 247 pasien dan kelompok kedua yang diterapi dengan *heparin* IV bolus (5000 unit) diikuti infuse kontinu *heparin* untuk mencapai aPTT 60 s/d 85 detik berjumlah 254 pasien. Injeksi *Lovenox* maupun *heparin* standar diberikan minimal selama 5 hari. Seluruh pasien juga mendapatkan terapi *warfarin sodium* seperti studi sebelumnya.. Di dalam percobaan klinik ini pasien yang dirawat jalan tidak dapat dimasukkan dalam kriteria. Karena pemberian *heparin* memiliki efek samping yang bisa berakibat fatal dan membutuhkan pemantauan yang ketat sehingga pasien harus dirawat inap di Rumah Sakit. Tetapi tidak demikian dengan *lovenox* karena *lovenox* mempunyai efek samping yang lebih ringan dan tidak dibutuhkan pemantauan yang ketat sehingga pasien bisa diterapi sambil di rawat jalan (Sanofi Aventis, 2008)

Hasil studi

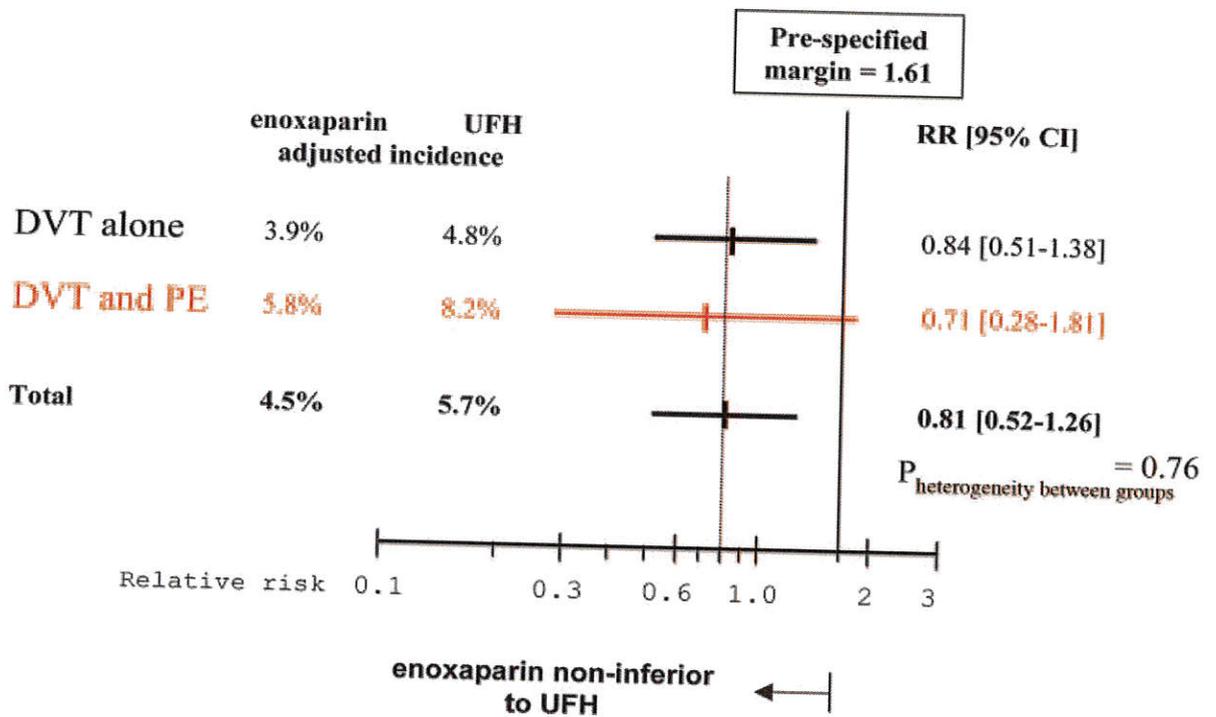
Dari percobaan klinik kedua ini didapatkan persentase perbandingan efektivitas *lovenox* dengan *heparin*. Hasil akhir yang didapatkan dari kelompok pertama yang diterapi dengan **injeksi subkutan Lovenox 1mg/kgbb 1 kali sehari**, menyisahkan pasien *Deep Vein Thrombosis* tanpa emboli paru sebanyak 11 dari 247 pasien (**4.5%**), *Proximal Deep Vein Thrombosis* sebanyak 10 dari 247 pasien (**4%**) dan *Deep Vein Thrombosis* dengan emboli paru sebanyak 2 dari 247 pasien (**0.8%**). Sedangkan hasil akhir kelompok kedua yang diberikan **heparin bolus IV** sebanyak

5000 unit diikuti infuse continu heparin untuk mencapai aPTT 60 s/d 85 detik, menyisahkan pasien *Deep Vein Thrombosis tanpa emboli paru* sebanyak 14 dari 254 pasien (5.5%), *Proximal Deep Vein Thrombosis* sebanyak 12 dari 254 pasien (4.7%) dan *Deep Vein Thrombosis dengan emboli paru* sebanyak 3 dari 254 pasien (1.2%).

Data perbandingan presentase di atas dapat menunjukkan bahwa injeksi *lovenox* 1mg/kg subkutan setiap 12 jam lebih efektif dari pada pemberian *heparin standar* sebanyak 5000 unit diikuti infuse continu heparin dalam rangka menurunkan resiko tromboemboli vena rekuren. (Sanofi Aventis, 2008).

Dari dua percobaan klinik diatas dapat disimpulkan bahwa *lovenox* memiliki efektivitas lebih tinggi dari pada *heparin*. Hal ini dapat dilihat dari perbandingan hasil persentase keberhasilan yang lebih besar pada pasien *Deep Vein Thrombosis* yang diterapi dengan *lovenox* dibandingkan hasil persentase keberhasilan pasien *Deep Vein Thrombosis* yang diberikan terapi *heparin*. Sehingga bila ditinjau dari segi kedokteran, penggunaan *lovenox* untuk terapi trombosis vena dalam (*Deep Vein Thrombosis*) ini telah terbukti secara klinis sangat bermanfaat karena dapat menurunkan angka morbilitas atau morbiditas pasien trombosis vena dalam (*Deep Vein Thrombosis*) dengan atau tanpa emboli paru.

Gambar dibawah ini menunjukkan hasil analisa yang memperkirakan efikasi dan keamanan enoxaparin dibandingkan dengan UFH (unfractionated Heparin) pada pasien dengan DVT (Deep Vein Thrombosis) proksimal dengan / tanpa gejala PE menggunakan data meta-analisis individu dari percobaan secara acak terkendali



Gambar 5

Perbandingan efikasi dan keamanan enoxaparin (lovenox) dengan Unfractionated Heparin pada Deep Vein Thrombosis
(Sumber : chestjournal.chestpubs.org)

Peserta uji coba terkontrol secara acak yaitu pasien dengan DVT, dalam hal d metode obyektif untuk menilai gejala DVT berulang, perdarahan utama, dan kematian pada 3 bulan

Meta-analisis dilakukan dengan menggunakan logaritma dari metode *risiko relatif* (RR). Enoxaparin pada pengobatan DVT dengan / tanpa gejala PE dianggap non inferior UFH untuk mencegah DVT pada 3 bulan, jika batas atas interval kepercayaan 95% (CI) dari RR (enoxaparin / UFH) lebih rendah dari marjin noninferiority prespecified(1,61). Tidak ada peningkatan pendarahan besar atau kematian

Meta-analisis mencakup data individu dari tiga percobaan terkontrol acak (749 pasien kelompok enoxaparin (Lovenox) dan 754 pasien kelompok UFH). RR didapat (enoxaparin / UFH) DVT adalah 0,81 (95% CI, 0,52-1,26) untuk maksud-to-treat populasi (RR, 0,70, 95% CI, 0,43-1,13; untuk analisis per-protokol). Hasil tidak berbeda untuk pasien dengan klinis PE (235 pasien; RR, 0,84) dan tanpa PE klinis (1.268pasien;RR,0,71),dengan heterogenitas uji tidak bermakna antar kelompok (p 0,76). Hasil ini mendukung bahwa enoxaparin menurunkan angka mortalitas dan perdarahan .

BAB III

**PENGGUNAAN LOVENOX SEBAGAI ANTIKOAGULAN/
ANTITROMBOTIK UNTUK TERAPI DEEP VEIN THROMBOSIS
DITINJAU DARI SEGI ISLAM**

3.1 DEEP VEIN THROMBOSIS MENURUT ISLAM

Kesehatan merupakan rahmat dan nikmat Allah SWT yang sangat besar nilainya, oleh karena itu menjadi kewajiban setiap manusia untuk menjaganya. Dengan tubuh yang sehat manusia dapat menjalankan ibadah kepada Allah SWT dengan sebaik-baiknya. Begitu pentingnya masalah kesehatan jasmani dalam rangka beribadah sehingga dalam qaidah ushuliyah disebutkan bahwa kesehatan jasmani itu lebih didahulukan dari pada kesempurnaan agama (Thohir, 1997).

Majelis Ulama Indonesia dalam musyawarah Nasional Ulama tahun 1983 merumuskan kesehatan sebagai ketahanan jasmaniah, ruhaniyah dan sosial yang dimiliki manusia sebagai karunia Allah SWT yang wajib disyukuri dengan mengamalkan tuntunan-Nya, dan memelihara serta mengembangkannya. Nabi Muhammad SAW bersabda bahwa “ Mukmin yang kuat itu lebih disukai Allah dibanding mukmin yang lemah”. Hadits ini mempunyai makna bahwa kesehatan fisik sangat perlu diperhatikan, baik kesehatan tubuh maupun mental (Anwar, 2008).

Dalam mengarungi hidup, manusia tidak lepas dari ujian yang diberikan Allah SWT. Sebagaimana halnya susah dan sedih, gembira dan bahagia, kaya dan miskin, semuanya merupakan ujian dari Allah SWT, sebagaimana firman-Nya

وَلَنَبْلُوَنَّكُمْ بِشَيْءٍ مِّنَ الْخَوْفِ وَالْجُوعِ وَنَقْصٍ مِّنَ الْأَمْوَالِ
وَالْأَنْفُسِ وَالْثَّمَرَاتِ ۗ وَبَشِيرٍ لِّلصَّابِرِينَ ﴿١٥٥﴾

Artinya : Dan sungguh akan Kami berikan cobaan kepadamu, dengan sedikit ketakutan, kelaparan, kekurangan harta, jiwa dan buah-buahan. Dan berikanlah berita gembira kepada orang-orang yang sabar, (Q.S. Al Baqarah. 2:155)

Penyakit merupakan salah satu ujian dari Allah SWT yang diberikan kepada manusia dan tentunya mempunyai hikmah di dalamnya. Salah satu hikmah yang bisa diambil ketika suatu penyakit diturunkan kepada manusia adalah bahwa penyakit tersebut merupakan ujian dan cobaan untuk membuktikan siapa-siapa saja yang benar-benar beriman. Sebagaimana firman Allah SWT (Anwar, 2008)

أَمْ حَسِبْتُمْ أَنْ تُدْخَلُوا الْجَنَّةَ وَلَمَّا يَأْتِكُمْ مَثَلُ الَّذِينَ خَلَوْا مِنْ قَبْلِكُمْ
مَسَّتْهُمُ الْبَأْسَاءُ وَالضَّرَّاءُ وَزُلْزِلُوا حَتَّى يَقُولَ الرَّسُولُ وَالَّذِينَ آمَنُوا
مَعَهُ مَتَى نَصُرُ اللَّهُ أَلا إِنَّ نَصْرَ اللَّهِ قَرِيبٌ ﴿٢١٤﴾

Artinya : Apakah kamu mengira bahwa kamu akan masuk surga, padahal belum datang kepadamu (cobaan) sebagaimana halnya orang-orang terdahulu sebelum kamu? Mereka ditimpa oleh malapetaka dan kesengsaraan, serta diguncangkan (dengan bermacam-macam cobaan sehingga berkatalah Rasul dan orang-orang yang beriman bersamanya :''bilakah datang pertolongan Allah? Ingatlah, sesungguhnya pertolongan Allah itu amat dekat. (Q.S. Al Baqarah (2): 214)

Deep Vein Thrombosis (trombosis vena dalam) juga merupakan suatu ujian untuk orang yang mengalaminya agar mereka bersabar dan memohon perlindungan serta berdoa kepada-Nya, antara lain dengan kalimat doa :

رَبِّ إِيَّاهُ أَعُوذُ بِكَ أَنْ أَسْأَلَكَ مَا لَيْسَ لِي بِهِ عِلْمٌ، وَإِلَّا تَخَوَّلِي
وَتَرْحَمِي أَكُنُّ مِنَ الْخَائِبِينَ

Artinya : *Ya Tuhanku, sungguh aku berlindung kepada-Mu dari memohon sesuatu yang aku tidak mengetahui hakikatnya. Dan sekiranya Engkau tidak memberi ampunan serta tidak menaruh belas kasihan kepadaku, niscaya aku akan termasuk golongan orang-orang yang merugi*

(Q.S. Hūd(11): 47).

Deep Vein Thrombosis terjadi karena adanya bekuan darah yang terdapat di Vena dalam. Bekuan ini dikenal dengan sebutan thrombus. Trombus paling banyak terdapat di vena-vena tungkai yang gejalanya berupa pembengkakan hangat dan kemerahan pada daerah tungkai yang terkena. Selain itu bisa juga pasien mengeluh nyeri tekan di sepanjang vena yang terkena (www.medicastore.com).

Trombus ini sangat berbahaya, karena jika pecah dan mengikuti aliran darah, dapat tersangkut di dalam arteri yang sempit dalam paru-paru sehingga dapat menyumbat aliran darah. Keadaan ini disebut emboli paru. Emboli paru yang besar dapat menghalangi seluruh darah yang berasal dari jantung sebelah kanan dan dengan cepat akan menyebabkan kematian. Gejala emboli paru yang dapat ditemukan yaitu:

1. Sesak nafas yang tidak dapat dijelaskan dan timbulnya mendadak
2. Nyeri dada dan batuk darah
3. Perasaan tertekan di daerah tengah dada yang sangat hebat, bisa sampai menyebabkan pingsan (Creager M.A, 2000).

Deep Vein Thrombosis bisa terjadi pada pasien yang dirawat dan tirah baring seperti penderita *iskemik stroke* akut, pasien *infark* jantung akut, penderita infeksi paru akut, dan hampir semua jenis kanker. Pasien yang baru menjalani operasi seperti bedah *ortopedi* juga merupakan risiko terjadinya *Deep Vein Thrombosis*. Beberapa faktor risiko lain adalah, usia di atas 40 tahun, obesitas, ketidakmampuan bergerak, bepergian dengan pesawat lebih dari delapan jam, kehamilan, dan terapi hormon. Faktor risiko utama *Deep Vein Thrombosis* adalah usia lanjut, penderita kanker, gagal jantung, dan penyakit paru-paru kronis (Rachmawati, 2008).

Hasil studi di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI) menunjukkan, dari 17 pasien yang dioperasi, 13 orang menjalani pemeriksaan *venografi* dan sembilan di antaranya positif *Deep Vein Thrombosis* (Rachmawati, 2008).

Dengan gejala *Deep Vein Thrombosis* seperti bengkak dan nyeri pada kaki terkena maka dapat mengganggu aktivitas termasuk pelaksanaan shalat lima waktu bagi penderita *Deep Vein Thrombosis* yang muslim. Namun Islam tetap mewajibkan orang yang sedang sakit untuk mengerjakan shalat lima waktu, selama akal nya (ingatannya) masih tetap. Cara melakukannya sesuai dengan kemampuan orang sakit tersebut. Jika ia tidak mampu berdiri maka boleh shalat sambil duduk, jika tidak sanggup duduk boleh berbaring ke sebelah kanan menghadap kiblat, jika tidak kuat berbaring maka boleh terlentang dengan kedua kakinya ke arah kiblat. Jika dapat kepalanya diberi bantal, agar mukanya menghadap ke kiblat. Jika tidak mampu juga maka dishalatkan (Umam,1990). Sebagaimana Hadits Rasulullah SAW

عَنْ عَلِيٍّ ابْنِ أَبِي طَالِبٍ عَنِ اسْتِطَاعِ النَّبِيِّ صَلَّى عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ : يُصَلِّي الْمَرِيضُ قَائِمًا إِنْ اسْتَطَاعَ
 فَإِنْ لَمْ يَسْتَطِعْ صَلَّى قَاعِدًا فَإِنْ لَمْ يَسْتَطِعْ أَنْ يَسْجُدَ أَوْ مَبْرَأَ سَهْوًا جَعَلَ سُجُودَهُ أَحْفَظَ
 سُجُودَهُ أَحْفَظَ مِنْ رُكُوعِهِ فَإِنْ لَمْ يَسْتَطِعْ أَنْ يُصَلِّيَ قَاعِدًا صَلَّى عَلَى جَنْبِهِ الْيَمِينِ مُسْتَقْبِلَ الْقِبْلَةِ
 فَإِنْ لَمْ يَسْتَطِعْ أَنْ يُصَلِّيَ عَلَى جَنْبِهِ الْيَمِينِ صَلَّى مُسْتَلْقِيًّا جَلَاهُ مِمَّا يَلِي الْقِبْلَةَ ﴿رَوَاهُ الدَّارِقُطْنِيُّ﴾

Artinya : *Dari Ali bin Abi Thalib, telah berkata Rasulullah SAW tentang shalat orang sakit, jika kuasa shalatlah ia berdiri, jika tidak kuasa shalatlah sambil duduk, jika ia tidak mampu sujud maka isyarat saja dengan kepalanya, tetapi hendaklah sujudnya lebih rendah dari pada ruku'nya. Jika ia tidak kuasa shalat sambil duduk, shalatlah ia berbaring ke sebelah kanan menghadap kiblat, jika tidak kuasa juga maka shalatlah ia terlentang, kedua kakinya ke arah kiblat. (H.R. Daru Qutni).*

Pada kenyataannya masih banyak orang yang tidak memahami kenapa ia sakit, sehingga secara tidak sadar ia menganggap bahwa penyakit yang dideritanya tersebut sebagai malapetaka atau kutukan Allah yang dijatuhkan kepadanya. Tidak sedikit orang yang tatkala ditimpa penyakit menjadi putus asa, kehilangan pegangan, bahkan berburuk sangka kepada Allah SWT, lalu timbul rasa tidak puas kepada-Nya, merasa bahwa dengan sakitnya itu Allah bersikap tidak adil, sehingga ia tidak lagi menjalankan kewajiban-kewajibannya sebagai hamba Allah. Keadaan seperti ini bertentangan dengan yang ia selalu ucapkan dalam shalat ketika ia sehat. (Anwar, 2008).

قُلْ إِنَّ صَلَاتِي وَنُسُكِي وَمَحْيَايَ وَمَمَاتِي لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ



Artinya : "Sesungguhnya salat, ibadah, hidup dan matiku hanyalah untuk Allah, Tuhan semesta alam" (Q.S. Al An'am 6 : 162)

3.2. Anjuran Berobat dalam Islam

Berobat adalah usaha untuk menyembuhkan penyakit dengan tujuan agar badan sehat kembali untuk beribadah kepada Allah, serta berusaha mencegah agar penyakit tidak menular pada orang lain apabila penyakit itu tergolong menular seperti penyakit campak, batuk, dan flu yang masih sering ada di tengah masyarakat.

Islam mengharuskan setiap orang yang sakit untuk berobat karena setiap penyakit yang diturunkan bertujuan untuk mencari keridhaan-Nya, tapi hendaklah berobat dengan yang halal. Sebagaimana sabda Rasulullah SAW

عَنْ أَبِي الدَّرْدَاءِ قَالَ: قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ: إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالِدَّاءَ جَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً فَتَدَاوَوْا وَلَا تَتَدَاوَوْا بِحِرَاءٍ

Artinya : "Dari Abi Darda, Rasulullah SAW berkata : Sesungguhnya Allah menurunkan penyakit dan obat, dan dia jadikan bagi tiap-tiap penyakit itu obatnya, maka berobatlah kamu, tetapi janganlah berobat dengan yang haram " (HR. Al Bukhari dan muslim)

Islam pun mengajarkan untuk bertanya kepada ahli tentang apa yang tidak diketahuinya, dalam hal ini termasuk penyakit *Deep Vein Thrombosis* yang sedang dialaminya, sebagaimana firman Allah SWT :

وَمَا أَرْسَلْنَا مِنْ قَبْلِكَ إِلَّا رِجَالًا نُوْحِيْ اِلَيْهِمْ فَسَّأَلُوْا اَهْلَ الذِّكْرِ
اِنْ كُنْتُمْ لَا تَعْلَمُوْنَ ﴿٤٣﴾

Artinya : "Dan Kami tidak mengutus sebelum Engkau (Muhammad), melainkan orang laki-laki yang Kami beri wahyu kepada mereka; maka bertanyalah kepada ahlinya jika kamu tidak mengetahui." (Q.S- An Nahl (16) : 43)

Sebagai penderita Deep Vein Thrombosis yang mempunyai risiko komplikasi emboli paru atau penyumbatan pembuluh darah paru-paru yang apabila besar, dapat menghalangi seluruh atau hampir seluruh darah yang berasal dari jantung sebelah kanan dan dapat cepat menyebabkan kematian, sebaiknya memiliki sikap sabar, tawakal dan tidak putus asa disertai dengan upaya pengobatan kepada ahlinya antara lain adalah Dokter Spesialis Penyakit Dalam atau Dokter Bedah, sebagaimana firman Allah SWT :

يٰۤاَبْنٰى اَقِمِ الصَّلٰوةَ وَاْمُرْ بِالْمَعْرُوْفِ وَاَنْهَ عَنِ الْمُنْكَرِ
وَاَصْبِرْ عَلٰى مَا اَصَابَكَ ۗ اِنَّ ذٰلِكَ مِنْ عَزْمِ الْاُمُوْرِ ﴿١٧﴾

Artinya : Hai anakku, dirikanlah salat dan suruhlah (manusia) mengerjakan yang baik dan cegahlah (mereka) dari perbuatan yang mungkar dan bersabarlah terhadap apa yang menimpa kamu. Sesungguhnya yang demikian itu termasuk hal-hal yang diwajibkan(oleh Allah)
(Q.S. Luqman (31) : 17)

Pasien yang telah didiagnosa positif *Deep Vein Thrombosis* janganlah berputus asa. Sebagaimana firman Allah SWT

يَبْنِيَّ أَذْهَبُوا فَتَحَسَّسُوا مِنْ يُوسُفَ وَأَخِيهِ وَلَا تَأْيَسُوا مِنْ رَوْحِ
اللَّهِ إِنَّهُ لَا يَأْيَسُ مِنْ رَوْحِ اللَّهِ إِلَّا الْقَوْمُ الْكَافِرُونَ ﴿٨٧﴾

Artinya : Hai anak-anakku, pergilah kamu, maka carilah berita tentang Yusuf dan saudaranya dan jangan kamu berputus asa dari rahmat Allah. Sesungguhnya tiada berputus asa dari rahmat Allah, melainkan kaum yang kafir". (Q.S. Yusuf (12) : 87)

Ada dua hal yang perlu diperhatikan dalam ikhtiar pengobatan dan penyembuhan:

1. Meyakini bahwasanya penyakit *Deep Vein Thrombosis* dan juga penyakit lainnya kesembuhannya hanya dari Allah SWT setelah ikhtiar dari yang ahli, salah satunya adalah dokter. Pengobatan hanyalah *wasilah*, sedangkan penggunaan obat dapat menyembuhkan, namun juga tidak menyembuhkan apabila Allah belum menghendaki atau menunda suatu kesembuhan. Tanpa kehendak dan izin Allah SWT maka suatu penyakit tidak dapat diobati, Allah berfirman :

إِنْ يَنْصُرْكُمْ اللَّهُ فَلَا غَالِبَ لَكُمْ وَإِنْ يَخُذْكُمْ
فَمَنْ ذَا الَّذِي يَنْصُرُكُمْ مِنْ بَعْدِهِ وَعَلَى اللَّهِ فَلْيَتَوَكَّلِ الْمُؤْمِنُونَ



Artinya : "Jika Allah menolong kamu, maka tak adalah orang yang dapat mngalahkan kamu; jika Allah membiarkan kamu (tidak member pertolongan), maka siapakah gerangan yang dapat menolong kamu (selain) dari Allah sesudah itu ? karena itu hendaklah kepada Allah saja orang-orang mukmin bertawakal". (Q.S. Ali Imran (3) : 160)

Pada ayat lain Allah berfirman

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

Artinya :''Dan apabila aku sakit, Dia-lah yang menyembuhkan aku''
(Q.S. AlSyu'araa (26) :80).

2. Tidak takut akan kematian

Kematian bisa menemui siapa pun. Tua, muda, orang kuat, orang lemah, orang sakit maupun orang sehat, termasuk bayi yang sedang berada dalam kandungan ibunya. Setiap orang telah ditetapkan waktu kematiannya. Itulah yang disebut ajal. Allah SWT berfirman :

وَلِكُلِّ أُمَّةٍ أَجَلٌ فَإِذَا جَاءَ أَجَلُهُمْ لَا يَسْتَأْخِرُونَ
سَاعَةً وَلَا يَسْتَقْدِمُونَ ﴿٣٤﴾

Artinya :''Tiap-tiap umat mempunyai batas waktu; maka apabila telah datang waktunya mereka tidak dapat mengundurkannya barang sesaat pun dan tidak dapat (pula) memajukannya''. (Q.S Al A'raaf (7) : 34)

Berdasarkan kutipan-kutipan di atas, dapat disimpulkan bahwa *Deep vein thrombosis* adalah penyakit yang berbahaya karena dapat menimbulkan komplikasi emboli paru yang dapat mematikan. Oleh karena itu penderita *Deep Vein Thrombosis* haruslah mengikuti anjuran Islam untuk berobat pada ahlinya yaitu kepada dokter. Pengobatan yang dilakukan oleh dokter adalah dengan memberikan obat-obatan ataupun tindakan medik. Salah satu jenis obat yang sering dipakai adalah golongan Heparin.. baik heparin standar ataupun heparin dengan berat molekul rendah yang

sekarang ini juga dipakai kalangan medis. Di antara heparin berat molekul rendah itu adalah LOVENOX

3.3. PENGGUNAAN LOVENOX SEBAGAI ANTIKOAGULAN UNTUK TERAPI DEEP VEIN THROMBOSIS(TROMBOSIS VENA DALAM) DITINJAU DARI SEGI ISLAM

Lovenox adalah obat yang digunakan pada terapi *Deep Vein Thrombosis*. *Lovenox* didapatkan dengan proses depolymerization heparin alami dari mukosa usus babi. (Sanofi Aventis, 2004). Sebagaimana diketahui bahwa organ atau bagian babi sekarang banyak digunakan sebagai obat dikarenakan hampir miripnya susunan DNA(*Deoxyribonucleic acid*) babi dengan manusia dan mampu beradaptasi mulai dari makhluk yang paling sederhana seperti virus hingga makhluk yang paling tinggi yaitu manusia sedangkan hewan atau makhluk hidup lain tidak dapat menggantikannya (Hoffman, 2006).

Sebelumnya heparin adalah obat yang dipakai untuk terapi Deep Vein Thrombosis. Sejak ditemukannya lovenox, maka sekarang ini Lovenox dipakai juga untuk pengobatan Deep Vein thrombosis. dan telah dilakukan percobaan klinik untuk membandingkan antara lovenox dengan heparin dan hasilnya adalah sebagai berikut:

1. LOVENOX

KELEBIHANNYA :

1. Absorpsi/penyerapan lovenox dalam tubuh lebih cepat dari heparin
2. Lovenox lebih lama berada dalam darah, sehingga hanya dibutuhkan pemberian 1 atau 2 kali per hari

3. Penggunaan Lovenox tidak membutuhkan pemantauan yang ketat karena efek samping yang ditimbulkan tidak sebesar heparin. sehingga pasien bisa menggunakan lovenox sambil dirawat jalan
4. Kemampuan lovenox lebih tinggi dari heparin karena bisa dilihat dari aktivitas anti Xa yang lebih tinggi

KEKURANGANNYA

1. Lovenox terbuat dari bahan yang diharamkan oleh Islam yaitu mukosa usus babi babi sehingga pasien muslim tidak dapat menggunakannya jika tidak dalam keadaan darurat yang membahayakan jiwa dan tidak terdapat heparin

2. HEPARIN STANDAR

KELEBIHANNYA

1. Heparin terbuat dari bahan yang halal
2. Heparin lebih murah dari lovenox

KEKURANGANNYA

1. Pasien yang diterapi heparin harus dirawat inap karena pemakaian heparin butuh pemantauan yang ketat sehingga dapat memperbesar biaya pengobatan yang dikeluarkan oleh pasien
2. Pemakaian heparin standar tidak hanya dengan diinjeksikan, tetapi pasien harus diinfus dengan heparin untuk menjaga kadar obat dalam darah sampai pengobatan dikatakan selesai yaitu minimal 5 hari (Sanofi Aventis, 2004).

Dari hasil perbandingan di atas dapat disimpulkan bahwa berdasarkan manfaat, pertimbangan biaya dan efek sampingnya maka *Lovenox* lebih baik dari pada *Heparin*. Tetapi karena asal dari *Lovenox* tersebut adalah haram maka penggunaannya harus benar-benar dalam kedaruratan dan tidak ada heparin sebagai obat lain yang dapat dipakai untuk pengobatan *Deep Vein Thrombosis*. Sebagai Umat Islam harus mengetahui hukum Islam tentang penggunaan obat yang berasal dari babi, berdasarkan firman Allah SWT:

إِنَّمَا حَرَّمَ عَلَيْكُمُ الْمَيْتَةَ وَالدَّمَ وَلَحْمَ الْخِنزِيرِ وَمَا أُهِلَّ بِهِ لِغَيْرِ اللَّهِ
 فَمَنِ اضْطُرَّ غَيْرَ بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَلَا إِثْمَ عَلَيْهِ إِنَّ اللَّهَ غَفُورٌ رَحِيمٌ ﴿١٧٣﴾

Artinya : "Sesungguhnya Dia hanya megharamkan atasmu bangkai, darah, daging babi, dan (daging) hewan yang disembelih dengan (menyebut nama) selain Allah. Tetapi barang siapa yang terpaksa, sedangkan ia tidak menginginkannya dan tidak pula melampai batas, maka tidak akan dosa baginya. Sesungguhnya Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang." (Q.S. *Al-Baqarah* (2) : 173)

Pengharaman organ babi sebenarnya didasarkan pada upaya untuk mensucikan tabiat manusia, karena obat yang dikonsumsi tidak hanya masuk ke dalam alat pencernaan lalu menjadi kotoran semata, tetapi obat tersebut di serap di dalam tubuh dan masuk kedalam darah dan organ tubuh lainnya dan dapat memberikan pengaruh pada tabiat manusia, sebagaimana Allah SWT berfirman

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا كُلُوا مِن طَيِّبَاتِ مَا رَزَقْنَاكُمْ وَاشْكُرُوا لِلَّهِ إِن
 كُنْتُمْ إِيَّاهُ تَعْبُدُونَ ﴿١٧٣﴾

Artinya : " Wahai orang-orang yang beriman, makanlah dari rizki yang baik-baik yang telah Kami berikan kepadamu, dan bersyukurlah kepada Allah

jika benar-benar hanya kepadaNya kamu menyembah“. (Q.S. Al Baqarah (2) :172)

Dalam Alquran dikatakan bahwa babi itu *rijs* (menjijikkan) dan makanannya adalah kotoran dan najis, sebagaimana firman Allah SWT :

قُلْ لَا أَجِدُ فِي مَا أُوحِيَ إِلَيَّ مُحَرَّمًا عَلَى طَاعِمٍ يَطْعَمُهُ إِلَّا أَنْ يَكُونَ مَيْتَةً أَوْ دَمًا مَسْفُوحًا أَوْ لَحْمَ خِنزِيرٍ فَإِنَّهُ رِجْسٌ أَوْ فِسْقًا أُهِلَّ لِغَيْرِ اللَّهِ بِهِ فَمَنْ اضْطُرَّ غَيْرَ بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَإِنَّ رَبَّكَ غَفُورٌ

رَحِيمٌ

Artinya : *Katakanlah : Tidaklah aku perbolehkan dalam wahyu yang diwahyukan kepadaku, sesuatu yang diharamkan bagi orang yang hendak memakannya, kecuali jika ia itu adalah bangkai atau darah yang mengalir atau daging babi, karena sesungguhnya semuanya kotor atau binatang yang disembelih atau atas nama selain Allah. Tetapi barang siapa terpaksa bukan karena menginginkan dan tidak melebihi batas (darurat) maka sungguh, Tuhanmu Maha Pengampun lagi Maha Penyayang (Q.S. Al-An'am (6) : 145)*

Dalam ayat tersebut di atas dengan jelas Allah SWT telah mengharamkan memakan daging babi karena daging babi itu haram hukumnya untuk dimakan, maka segala yang ada pada tubuhnya pun menjadi haram pula, termasuk urat tulang, darah, lemak, dll

Menurut Ibrahim Ali Ahmad, terdapat fakta-fakta yang membuat babi diharamkan dalam Islam antara lain adalah ::

1. Babi adalah hewan yang kerakusannya dalam makan tidak tertandingi hewan lain. Babi akan memakan semua makanan di depannya. Jika perutnya telah

- penuh atau makanannya telah habis, ia akan memuntahkan isi perutnya lalu memakannya lagi
2. Babi juga memakan semua makanan yang bisa dimakan olehnya termasuk kotoran manusia, kotoran hewan lain bahkan kotorannya sendiri
 3. Babi mengencingi kotorannya dan memakannya
 4. Babi memakan sampah, busuk-busukan dan kotoran hewan
 5. Babi adalah hewan mamalia satu-satunya yang memakan tanah, memakannya dalam jumlah yang besar dan dalam waktu yang lama.
 6. Kulit orang yang memakan babi akan mengeluarkan bau yang tidak sedap (Ahmad, 2007)

Dari fakta-fakta di atas sangat jelas sekali, baik berdasarkan ayat Al Qur'an maupun secara logika bahwa babi adalah binatang yang *rijis* dan kotor. Rasulullah pun mengharamkan memperjualbelikan keseluruhan organ-organ atau bagian dari tubuh babi termasuk daging dan lemaknya sehingga jelas bahwa babi haram hukumnya tanpa terkecuali, sebagaimana dengan sabda-Nya:

إِنَّ اللَّهَ وَرَسُولَهُ حَرَّمَ بَيْعَ الْخَمْرِ وَالْمَيْتَةِ وَالْحَنْزِيرِ وَالْأَنْصَابِ

Artinya : “*Sesungguhnya Allah dan Rasul-Nya telah mengharamkan jual beli arak, bangkai, babi dan berhala.* “ (HR. Al Bukhari dan Muslim)

Dalam keadaan tertentu, orang yang terpaksa atau terdesak, diperbolehkan memakan bangkai, daging babi, atau semua yang tidak dihalalkan, baik dalam bentuk binatang maupun lainnya yang diharamkan Allah SWT, hal ini dimaksudkan untuk

menjaga kehidupan dan memelihara jiwa dari kematian, sebagaimana firman Allah SWT :

يَأْتِيهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا لَا تَأْكُلُوا أَمْوَالَكُمْ بَيْنَكُمْ بِالْبَاطِلِ إِلَّا أَنْ
تَكُونَ تِجَارَةً عَنْ تَرَاضٍ مِّنْكُمْ وَلَا تَقْتُلُوا أَنْفُسَكُمْ إِنَّ اللَّهَ كَانَ بِكُمْ

رَحِيمًا ﴿٢٩﴾

Artinya : Hai orang-orang yang beriman, janganlah kamu saling memakan harta sesamamu dengan jalan yang batil, kecuali dengan jalan perniagaan yang berlaku dengan suka sama-suka di antara kamu. dan janganlah kamu membunuh dirimu; Sesungguhnya Allah adalah Maha Penyayang kepadamu. (QS. An Nisaa'4:29)

Hal-hal yang mulanya diharamkan oleh syara' tetapi karena sangat dibutuhkan manusia untuk meringankan malapetaka yang melanda, maka hilanglah keharaman untuk sementara waktu selama keadaan darurat dan sesuai dengan kebutuhan.

Berdasarkan Al Qur'an dan Al Hadits serta adanya hasil dari penelitian para ahli, telah jelas bahwa babi diharamkan. Babi adalah hewan yang rakus dan *rijs* sehingga dapat menyebabkan penyakit-penyakit berbahaya yang dapat membahayakan jiwa manusia. Tetapi dikarenakan struktur organ tubuh serta DNA (*Deoxyribonucleic acid*) babi yang hampir menyerupai manusia dan bagian dari babi yang mampu beradaptasi dalam tubuh manusia, maka bagian dari babi diperbolehkan sebagai obat dengan syarat adanya sifat kedaruratan yang mengancam jiwa dan penggunaannya tidak berlebihan atau sesuai dengan kebutuhan sebagaimana firman Allah SWT

إِنَّمَا حَرَّمَ عَلَيْكُمُ الْمَيْتَةَ وَالدَّمَ وَلَحْمَ الْخِنْزِيرِ وَمَا أُهِلَّ لِغَيْرِ اللَّهِ بِهِ
 فَمَنِ اضْطُرَّ غَيْرَ بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَإِنَّ اللَّهَ غَفُورٌ رَحِيمٌ ﴿١١٥﴾

Artinya : “*Sesungguhnya Allah hanya mengharamkan atasmu (memakan) bangkai, darah, daging babi dan apa yang disembelih dengan menyebut nama selain Allah; tetapi barangsiapa yang terpaksa memakannya dengan tidak menganiaya dan tidak pula melampaui batas, maka sesungguhnya Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang.* (QS.An Nahl (16):115)

Dalam keadaan darurat atau sangat mendesak seseorang boleh mengerjakan yang diharamkan, segala hal yang pada mulanya diharamkan tetapi karena sangat diperlukan untuk meringankan malapetaka atau kesulitan yang melanda, hal-hal yang diharamkan atau dimakruhkan tetapi karena sangat dibutuhkan maka hilanglah keharaman atau kemakruhannya untuk sementara waktu selama keadaan darurat atau kebutuhan itu berlaku (Zuhroni, 2010). Sebagaimana firman Allah SWT

... فَمَنِ اضْطُرَّ غَيْرَ بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَلَا إِثْمَ عَلَيْهِ ... ﴿١٧٣﴾

Artinya : “*...Tetapi barang siapa dalam keadaan terpaksa (memakannya) sedangkan ia tidak menginginkannya dan tidak (pula) melampaui batas, maka tidak ada dosa baginya*”. (QS.Al-Baqarah (2):173)

Dengan demikian sebagai seorang muslim sudah seharusnya mengetahui bahwa penggunaan lovenox merupakan pilihan dalam keadaan yang sangat darurat setelah dinyatakan bahwa tidak ada obat sejenis lainnya yang mempunyai keefektifitasan yang tinggi seperti lovenox yang dapat digunakan untuk terapi Deep Vein Thrombosis.

Dan juga dalam hadist mengatakan :

الضُّرُورَاتُ تُبِيحُ الْمَحْظُورَاتِ

Artinya : "Dalam keadaan darurat, diperbolehkan melakukan sesuatu perbuatan yang terlarang".

BAB IV

KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PENGUNAAN LOVENOX SEBAGAI ANTIKOAGULAN UNTUK TERAPI TROMBOSIS VENA DALAM /DEEP VEIN THROMBOSIS

Menurut ilmu kedokteran penggunaan *lovenox* pada thrombosis vena dalam /*Deep Vein Thrombosis* lebih dipilih dari pada *heparin* standar karena efek samping yang ditimbulkannya lebih rendah dari pada *heparin* serta dari segi biaya yang dikeluarkan pasien, *lovenox* ini akan lebih baik dari *heparin* karena *lovenox* ini dapat dipakai dengan rawat jalan sedangkan penggunaan *heparin* harus dirawat inap karena dibutuhkan pemantauan yang ketat.

Menurut ajaran Islam penggunaan *lovenox* ini harus dipertimbangkan dari segi kedaruratannya karena jika dilihat dari asal *lovenox* yang didapatkan dengan proses depolymerization *heparin* alami dari mukosa usus babi maka hukum asal *lovenox* adalah haram. Namun bila penyakit thrombosis vena dalam /*Deep Vein Thrombosis* sudah dalam taraf membahayakan jiwa serta tidak ada *heparin* atau obat yang tergolongan yang halal sebagai obat lain yang dapat digunakan maka *lovenox* dapat digunakan sesuai dosis yang dibutuhkan.

Kedokteran dan Islam tidak sependapat dalam hal penggunaan *lovenox* yang didapatkan dari proses depolimerisasi *heparin* alami dari mukosa usus babi ini. Dari segi kedokteran tidak ada syarat dalam hal penggunaan obat yang mengandung bahan dari babi. Selama obat tersebut memiliki efektivitas tinggi serta efek samping yang rendah, maka obat tersebut bagus untuk digunakan. Namun dari segi Islam, obat yang mengandung babi boleh dipergunakan dengan syarat adanya sifat

kedaruratan yang dapat mengancam jiwa dan tidak ada obat lain yang dapat digunakan selain obat yang berasal dari bahan babi tersebut

BAB V

5.1 KESIMPULAN

1. *Lovenox* adalah golongan obat anti trombosis yang dikenal sebagai heparin molekular berbobot ringan (LMWH). *Lovenox* didapatkan dengan proses depolymerization heparin alami dari mukosa usus babi. Mekanisme kerja *lovenox* adalah bersama-sama dengan antitrombin menghambat faktor pembekuan yang aktif terutama Xa
2. *Lovenox* adalah obat yang mempunyai efektivitas yang tinggi dan bioavaibilitasnya adalah 92%. Tingginya bioavaibilitas tersebut dan waktu paruh yang cukup lama yaitu 3-5 jam memungkinkan *lovenox* ini dapat diberikan 1 atau 2 kali per hari. Efek samping yang ditimbulkan *lovenox* adalah perdarahan namun perdarahan yang ditimbulkannya lebih rendah dibanding obat antikoagulan yang lain.
3. Sebelum *lovenox* ini ada, *Heparin* standar adalah obat yang dipakai pada thrombosis vena dalam /*Deep Vein Thrombosis*. Namun sekarang ini *lovenox* juga dipakai untuk terapi thrombosis vena dalam atau Deep Vein Thrombosis karena hasil uji coba klinik telah membuktikan bahwa didapatkan persentase keberhasilan yang lebih besar pada injeksi *lovenox* dibandingkan dengan *heparin* pada terapi thrombosis vena dalam /*Deep Vein Thrombosis*
4. Menurut pandangan Islam penggunaan *Lovenox* yang terbuat dari yang haram yaitu babi maka asal obat ini adalah haram. Namun obat ini dapat digunakan bila penyakit thrombosis vena dalam /*Deep Vein Thrombosis* yang dialami sudah

dalam taraf membahayakan jiwa dan tidak terdapat heparin sebagai obat lain yang dapat digunakan.

1.2. SARAN

1. Untuk dokter muslim diharapkan untuk memberikan informasi dan penjelasan kepada penderita *Deep Vein Thrombosis* khususnya yang muslim mengenai jenis-jenis obat yang dipakai, efektivitasnya, dan efek samping dari obat tersebut
2. Untuk lembaga pengawasan obat dan makanan agar mengawasi dan menginstruksikan bagi para produsen obat untuk mencantumkan komposisi dari obat apalagi jika obat tersebut dari bahan-bahan yang tergolong haram dalam Islam
3. Sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan obat antikoagulan yang mempunyai keefektivitasan yang tinggi, efek samping rendah dan menggunakan bahan yang halal menurut Islam.
4. Untuk pasien yang mengalami Deep Vein Trombosis haruslah tetap melaksanakan sholat sesuai kemampuannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Al Qur'an dan terjemahnya, Departemen Agama Republik Indonesia, Jakarta, 2004
- Ahmad, I., (2007). Saatnya Menjauhi Babi. <http://www.ms.wikipedia.com>, 28 November 2008.
- Al Math, MF., (1995), Seribu Seratus Hadits Terpilih. Gema Insani Press, Jakarta.
- Anwar.2008. Konsepsi Kesehatan Dalam Islam.,tersedia didalam:[http://www.psikolog2.tripod.com/konsepsi kesehatan.htm](http://www.psikolog2.tripod.com/konsepsi_kesehatan.htm)., diakses 20 oktober 2008.
- Creager M.A. dan Dzau V.J. 2000. Penyakit Vaskuler Pada Ekstremitas. Dalam: Asdie A.H. ed. Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 13. Jakarta: EGC
- Hoffman,M., (2006), Mengapa Babi Haram?, <http://www.obat.blog.com>., diakses November 2008.
- <http://www.lovenox.com/hcp/clinical-data.aspx> . cara penggunaan lovenox. Diakses november 2008.
- <http://www.druglib.com> . Deskripsi dan Farmakologis Lovenox (Sodium Enoxaparin). Diakses 10 november 2008.
- <http://www.medicastore.com>. Trombosis Vena Dalam. Diakses November 2008.
- Mentorhealthcare, 2008.,Trombosis Vena Dalam.,tersedia di dalam: www.mentorhealthcare.com .diakses November 2008.
- Rachmawati.E., 2008., Bila Darah Beku Menyumbat., tersedia di dalam : www.kompas.com. Diakses November 2008
- Ranuhardy D. Penentuan Risiko dan Pencegahan Trombosis Vena Dalam. Dalam: Setiati S., Sudoyo A.W., dkk., (ed). Naskah Lengkap Penyakit Dalam. Pertemuan Ilmiah Ilmu Penyakit dalam. 2000. Jakarta : FKUI. Hal 51-56.
- Sanofi-aventis.2008., Lovenox (Enoxaparin Sodium Solution for Injection).tersedia didalam : www.sanofi-aventis.com. Diakses 13 November 2008.
- Setiati S. Pencegahan Trombosis Pada Pasien Geriatri dengan Imobilisasi Lama. Dalam: Setiati S., Alwi I., dkk. (ed). (Current Diagnosis and Treatment In Internal Medicine. Prosiding Simposium.2001.Jakarta:FKUI.Hal: 97
- Steven Reinberg. 2006. Infection May Trigger Dangerous Clots (artikel). Diakses tanggal 20 November 2008. Tersedia di <http://www.healthday.com>

- Sukrisman.L.,2007. Trombosis Vena Dalam dan Emboli Paru, dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II, Edisi 4, Pusat Penerbitan Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 792-794.
- Suryadi.,2008. Obat-Obatan Bermasalah Untuk Kaum Muslim.,tersedia didalam <http://www.imediacyber.com>. 23 November 2008.
- Thohir, (1997), Konsep Darurat Dalam hukum Islam ; Studi Banding Dengan Hukum Positif, Gaya Media Pratama, Jakarta.
- Umam.C. 2000. Fiqh . Menara Kudus. Kudus.
- Wikipedia, 2008, Deep Vein Thrombosis. <http://www.en.wikipedia.org>, Diakses tanggal 23 November 2008.
- Yusuf, I.2008. Laporan Kasus Trombosis Vena Dalam (DVT) Dengan faktor Risiko Defisiensi ATIII, Protein C, Dan Protein S. Vol 21, No.2 Edisi April-Juni 2008.
- Zuhroni .2010. Pandangan Islam Terhadap masalah Kedokteran dan Kesehatan. Bagian Agama Islam Universitas Yarsi Jakarta.