

PEMAKAIAN NITROGLYCERIN INTRAVENA INVIVO SEBAGAI ANTIDOTUM EFEK HEPARIN

(The Use of Intravenous Nitroglycerin In Vivo As Antidote For Heparin Effect)

Dhahintia Jiwangga¹⁾, Paul L. Tahalele¹⁾, Achmad Basori²⁾

ABSTRACT

Introduction: *intravenous nitroglycerin, if given simultaneously with heparin, can obstruct the heparin's anticoagulant effect, but it still remains controversy. This statement underlies researcher to authenticate whether intravenous nitroglycerin can neutralize heparin. Aim:* to find out if intravenous nitroglycerin can neutralize heparin. **Method:** *this research is an in vivo experiment with a rabbit as the experimental subject at The Pharmacology Department of The Medical Faculty of The Airlangga University. Result:* the administration of 3 mg/kg dose of intravenous glyceryl trinitrate after the administration of 3 mg/kg heparin can reduce the ACT value or neutralize the heparin's anticoagulant effect significantly with the value $p = 0,001$ ($p < 0,005$). The group that receives 6 mg/kg glyceryl trinitrate, if compared to the prior ACT before the administration of 6 mg/kg glyceryl trinitrate, has a change with the value $p = 0,001$ ($P < 0,05$). The group that receives 9 mg/kg glyceryl trinitrate, if compared to the prior ACT before the administration of 9 mg/kg glyceryl trinitrate, has a significant change with $p = 0,010$ ($P < 0,005$). If compared to the ACT control, it has a change with the value $p = 0,010$ ($P < 0,005$). If compared to the that receives 3 mg/kg intravenous glyceryn trinitrate administration, it has a significant change with the value $p = 0,026$ ($P < 0,005$). But, if it is compared to the group that receives 6 mg/kg intravenous glyceryn trinitrate administration, there is no significant change with the value $p = 0,506$ ($p < 0,005$). Conclusion: the administration of intravenous nitroglycerin can neutralize heparin in vivo. That means intravenous nitroglycerin have the quality as a heparin antidote. The statistical calculation states that increasing the dosage of intravenous nitroglycerin from 3 mg/kg to 9 mg/kg give a significant ACT's value decrease, while increasing the dosage of intravenous nitroglycerin from 3 mg/kg to 6 mg/kg give insignificant ACT's value decrease.

Keywords: *Rabbit, Nitroglycerin, Heparin*

ABSTRAK

Latar Belakang: Nitrogliserin intravena bila diberikan secara bersamaan dengan heparin bisa menetralkan efek antikoagulan heparin, namun masih terdapat kontroversi. Hal ini yang mendasari peneliti untuk membuktikan apakah nitrogliserin intravena bisa menetralkan heparin. **Tujuan:** Mengetahui manfaat dari pemberian nitrogliserin intravena dimana dapat bekerja menetralkan heparin. **Metode:** Penelitian ini merupakan uji eksperimental *in vivo* dengan binatang coba kelinci di Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. **Hasil:** Pemberian gliseril trinitrat dosis 3 mg/kgBB intravena setelah pemberian heparin 3 mg/kgBB intravena mampu menurunkan nilai ACT / mampu menetralkan efek antikoagulan heparin secara signifikan dengan $p < 0,001$ ($p < 0,005$). Kelompok yang mendapat gliseril trinitrat 6 mg/kgBB jika dibandingkan dengan ACT sebelum pemberian gliseril trinitrat 6 mg/kgBB didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p < 0,001$ ($p < 0,05$). Kelompok yang mendapat gliseril trinitrat 9 mg/kgBB jika dibandingkan dengan ACT sebelum pemberian gliseril trinitrat 9 mg/kgBB didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$). Dibandingkan dengan ACT kontrol, didapatkan perbedaan yang signifikan dengan $p < 0,010$ ($p < 0,05$). Dibandingkan dengan ACT kelompok yang mendapat gliseril trinitrat 3 mg / kgBB, didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p < 0,026$ ($p < 0,05$). Tetapi dibandingkan dengan ACT kelompok yang mendapat gliseril trinitrat 6 mg/kgBB), tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,506$ ($p < 0,05$). **Kesimpulan :** Pemberian nitrogliserin intravena dapat menetralkan heparin secara *in vivo* yang nitrogliserin intravena bersifat antidotum heparin. Hasil perhitungan statistik menyatakan bahwa pemberian dosis nitrogliserin intravena yang meningkat dari 3 mg/kgBB ke 9 mg/kgBB memberikan penurunan nilai ACT yang bermakna, sedangkan peningkatan dosis nitrogliserin intravena dari 3 mg/kgBB ke 6 mg/kgBB tidak memberikan penurunan nilai ACT secara bermakna.

Kata Kunci : *Kelinci, Nitrogliserin, Heparin,*

1)SMF Ilmu Bedah Thoraks, Kardiak dan Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, Jl. Mayjend Prof Dr. Moestopo 47 Surabaya 60231, Email : prodibtkv@gmail.com

2)Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Jl. Mayjend Prof Dr. Moestopo 47 Surabaya 60231, Email : prodibtkv@gmail.com

PENDAHULUAN

Pada 10 tahun terakhir ini, bedah jantung semakin banyak dilakukan di beberapa Rumah Sakit besar di Indonesia, baik Rumah Sakit yang memang khusus sebagai Pusat Bedah Jantung, ataupun Rumah Sakit Umum yang juga menyediakan layanan untuk operasi Bedah Jantung. Semakin banyaknya kasus untuk operasi Jantung ini disebabkan oleh karena semakin pahamnya masyarakat Indonesia akan kesehatan dan kesadaran untuk memeriksakan dirinya sedini mungkin. Di Amerika Serikat, prevalensi penyakit jantung bawaan sekitar 8-10 dari 1000 kelahiran hidup, dengan sepertiga di antaranya bermanifestasi dalam kondisi kritis pada tahun pertama kehidupan dan 50% dari kegawatan pada bulan pertama kehidupan berakhir dengan kematian. Di Indonesia, dengan populasi 200 juta penduduk dan angka kelahiran hidup 2%, diperkirakan terdapat sekitar 30.000 penderita PJB⁽¹⁾. Menurut pernyataan Menteri Kesehatan Republik Indonesia pada Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS) di Bali pada tanggal 8 Maret 2012, di Indonesia diperkirakan 40.000 sampai 50.000 bayi lahir dengan cacat jantung bawaan setiap tahunnya.

Banyaknya operasi bedah jantung tentu harus didukung oleh sarana dan prasarana penunjang. Sarana penunjang

tersebut diantaranya adalah Obat - obatan. Pada operasi bedah jantung terbuka yang menggunakan mesin jantung paru *Cardiopulmonary Bypass* (CPB) diperlukan heparin sebagai antikoagulan. Pada operasi bedahjantung yang menggunakan mesin jantung paru *Cardiopulmonary Bypass* (CPB), dibutuhkan kadar darah dengan waktu pembekuan yang memanjang supaya pada saat penggunaan mesin CPB tidak terjadi gangguan oleh karena pembekuan darah⁽²⁾. Setelah penggunaa antikoagulan selama pemakaian mesin CPB, kadar darah dengan masa pembekuan yang memanjang harus dikembalikan menjadi normal kembali. Salah satu obat yang menjadi pilihan utama sebagai antidotum heparin adalah protamin sulfat⁽³⁾.

Protamin sulfat menjadi obat yang penting bagi rumah sakit yang menyediakan pelayanan operasi bedah jantung, karena efeknya yang bisa menjadi antidotum heparin. Namun ketersediaan obat protamin sulfat yang terbatas membuat peneliti untuk berpikir apakah ada obat alternative lain yang bisa digunakan sebagai antidotum heparin atau yang dapat me *reverse* efek heparin.

Nitrogliserin sering dipakai sebagai obat untuk pasien - pasien infark miokard akut. Efek vasodilatasi yang ditimbulkan oleh Nitrogliserin diharapkan dapat di pembuluh darah coroner sehingga

meringankan gejala infark miokard akut. Beberapa dokter jantung sering mengkombinasikan heparin dan Nitrogliserin sebagai terapi infark miokard akut. Namun pada beberapa referensi mengatakan bahwa Nitrogliserin intravena bila diberikan bersamaan dengan heparin akan mengakibatkan terjadinya resistensi atau hambatan dari kerja heparin sehingga pada beberapa literatur menyarankan untuk sering memantau kadar pembekuan darah bahkan mengatur dosis heparin pada pasien yang mendapat terapi kombinasi tersebut. Richrard C. Becker dari University of Maccachusetts menyatakan nitrogliserin menyebabkan nilai AVIT, ATC (AT III Activity) memendek pada pasien acute coronary syndrome yang diberikan heparin (p kurang dari 0.05)⁽⁴⁾. Hasil penelitian yang lain dari Brack M.J., mengemukakan bahwa nitrogliserin dapat mempengaruhi efek antikoagulan dari heparin walaupun hanya dosis kecil pada pasien yang dilakukan *Percutaneous Transluminal Coronary*⁽⁵⁾. Farid Amin dan John Horrow (1990) berpendapat bahwa terjadi penurunan nilai AT III pada pemberian nitrogliserin pada pasien yang mendapat heparin sebelumnya. Tetapi mekanisme apa yang menyebabkan penurunan nilai AT III masih belum dapat dijelaskan apakah karena hambatan pembentukan AT III, gangguan pembentukan AT III, atau efek nitrogliserin yang mengaktivasi enzim

heparinase⁽⁶⁾. Brack dan More (1993) dalam penelitiannya menyatakan mekanisme yang mungkin adalah nitrogliserin membentuk ikatan dengan protein plasma dan menimbulkan efek seperti protamine yaitu menetralkan heparin⁽⁷⁾. Namun pada penelitian lain yang dilakukan oleh Lepor, N. E dkk (1989), di UCLA School of Medicine menyatakan tidak ada nilai APIT yang signifikan baik secara in-vitro maupun pada pasien jika heparin diberikan bersamaan dengan nitrogliserin pada dosis yang terapeutik⁽⁸⁾. Beberapa referensi lain malah menyebutkan apabila nitrogliserin diberikan dalam dosis yang lebih tinggi dari dosis untuk terapi infark miokard akut, maka akan menghilangkan efek heparin sebagai antikoagulan. Adanya konroversi mengenai efek nitrogliserin terhadap heparin ini yang dipakai oleh peneliti untuk membuktikan apakah Nitrogliserin intravena memiliki efek sebagai antidotum heparin. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah pemberian Nitrogliserin infravena dosis 3 mg/kgBB , 6 mg/kgBB, dan 9 mg/kgBB dapat menetralkan heparin yang bekerja sebagai antikoagulan (Lihat Gambar 1) serta Membuktikan apakah peningkatan dosis yang berbeda-beda dari nifrogliserin intravena berhubungan secara bermakna terhadap penurunan nilai Activated Clotting Time (ACT).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji eksperimental *in vivo* dengan binatang coba kelinci. Lokasi penelitian ini adalah departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Pelaksanaan penelitian adalah bulan Januari-Mei 2012. Hewan coba yang digunakan adalah kelinci dengan jenis *New Zealand Rabbit*. Besar sampel yang digunakan menggunakan rumus Federer :

$$(r-1)(t-1) \geq 15, \text{ dimana}$$

r : replikasi atau jumlah sampel,
 t : *treatment* / jumlah perlakuan,
 dalam hal ini adalah 2

$$(r-1)(2-1) \geq 15$$

$$r \geq 16$$

Dari Hasil perhitungan didapatkan jumlah sampel adalah 16 kelinci (Lih. Gambar 2)

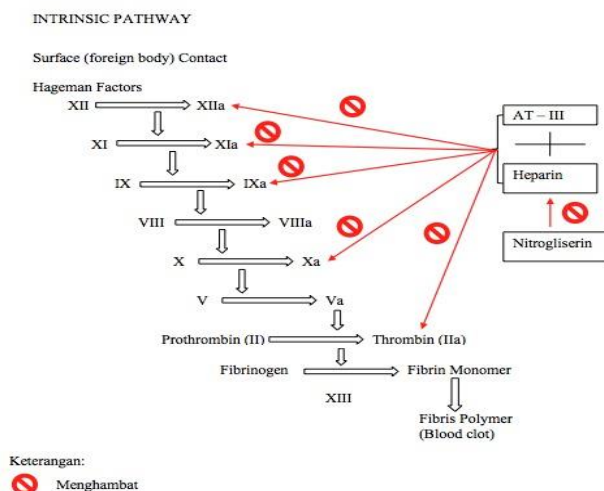
Adapun kriteria inklusi dan eksklusi pada sampel penelitian

Kriteria Inklusi :

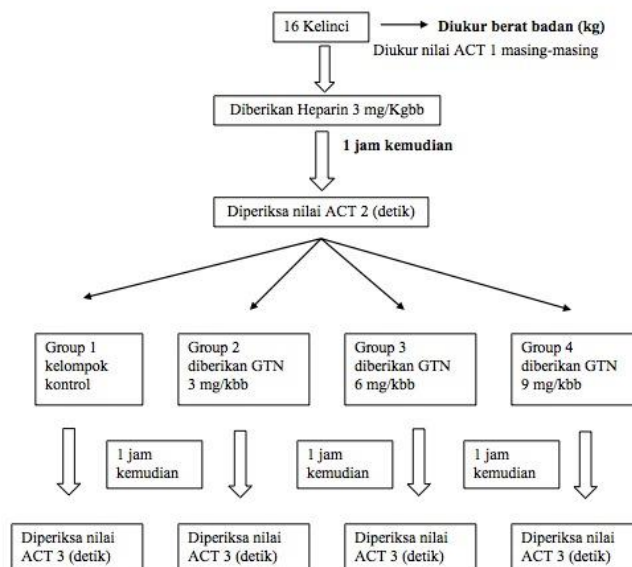
1. Hewan Coba Kelinci jantan jenis *New Zealand Rabbit*, umur 5 bulan hingga 1 tahun, berat badan 0,5 kg-1,5 kg
2. Tabung ACT dengan reagen yang sama (celite , tanah liat halus)
3. Suhu ruangan laboratorium farmakologi 34° C - 36° C
4. Sampel darah diambil oleh 1 orang yang ahli mengambil darah pada kelinci
5. Sampel darah diambil setelah satu jam pemberian heparin dan satu jam setelah pemberian nitroglycerin

Kriteria Eksklusi :

1. Hewan coba kelinci yang mati setelah pemberian nitroglycerin intravena.
2. Terjadi *clotting* (pembekuan) sebelum diperiksa nilai ACT (Variabel Dependent)
3. Jumlah sampel darah ICC



Gambar 1. Kerangka Konseptual Penelitian



Gambar 2. Kerangka Operasional Penelitian

Variabel Penelitian



Gambar 3. Diagram Independent Variabel dan Dependent Variabel

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Berat Badan (Kg) Hewan Coba

No	Kontrol	Gliseril Trinitat		
		3 mg/kgBB	6 mg/kgBB	9 mg/kgBB
1	1,3	1,0	1,1	1,0
2	1,1	1,0	1,1	1,0
3	1,0	1,2	0,8	1,0
4	0,9	1,0	1,0	1,1

Tabel 2. Nilai ACT (Variabel Dependent) pada Kelompok Kontrol (Kelompok I)

No	Sebelum Pemberian Heparin	1 Jam Setelah Pemberian Heparin	2 Jam Setelah Pemberian Heparin
1	73	242	258
2	94	310	335
3	92	312	331
4	78	251	285

Tabel 3. Nilai ACT (Variabel Dependent) pada Kelompok Perlakuan dengan Dosis Gliseril 3 mg/kgBB (Variabel Independent) (Kelompok II)

No	Sebelum Pemberian Heparin	1 Jam Setelah Pemberian Heparin	2 Jam Setelah Pemberian Heparin
1	90	288	128
2	91	332	122
3	93	312	134
4	85	339	119

Tabel 4. Nilai ACT (Variabel Dependent) pada Kelompok Perlakuan dengan Dosis Gliseril 6 mg/kgBB (Variabel Independent) (Kelompok III)

No	Sebelum Pemberian Heparin	1 Jam Setelah Pemberian Heparin	2 Jam Setelah Pemberian Heparin
1	98	261	124
2	95	269	115
3	79	301	103
4	91	315	121

Tabel 5. Nilai ACT (Variabel Dependent) pada Kelompok Perlakuan dengan Dosis Gliseril Trinitrat 9 mg/kgBB (Variabel Independent) (Kelompok IV)

No	Sebelum Pemberian Heparin	1 Jam Setelah Pemberian Heparin	2 Jam Setelah Pemberian Heparin
1	92	272	104
2	81	254	107
3	88	305	102
4	93	296	109

1. Analisa Data

Parameter yang diuji adalah data nilai ACT setelah diberikan heparin dan nilai ACT setelah diberikan gliseril trinitrat. Hasil pengukuran tersebut akan dilakukan uji normalitas dengan *one sample kolmogorov smirnov test*. Apabila data tersebut berdistribusi normal akan dilakukan analisa dengan uji *2 tailed t test*. Data dipresentasikan dalam bentuk $\text{mean} \pm \text{standard deviation}$. Batas kemaknaan yang

diterima apabila $p \leq 0,05$. Data yang dikumpulkan diolah dengan menggunakan software statistik SPSS 15.0.

2. Berat badan (Kg) hewan coba antar kelompok

Hasil uji normalitas berat badan hewan coba didapatkan harga $p = 0,257$ yang berarti data berat badan berdistribusi normal. Berat badan rata-rata dari kelompok kontrol (grup I) adalah 1,0750 kg, grup II adalah 1,0500, grup III adalah

1,0000 kg, grup IV adalah 1,0250 kg. Sebaran data antara masing masing kelompok tersebut masih dikatakan homogen, $p = 0,846$ ($p < 0,05$) (Lih. Tabel 6).

3. Nilai ACT hewan coba sebelum pemberian heparin antar kelompok

Pada pengambilan sampel darah yang pertama untuk pemeriksaan nilai ACT 1 sebelum perlakuan, pada grup I nilai rata-rata 84,2500 detik, rata-rata grup II adalah 89,7500 detik, rata-rata grup III adalah 90,7500 detik, dan rata-rata grup IV adalah 88,0000 detik. Dari 4 nilai ACT rerata tersebut didapatkan tidak ada perbedaan bermakna antara masing-masing grup $p = 0,629$ ($p < 0,05$) (Lih. Tabel 7).

4. Nilai ACT hewan coba 1 jam setelah pemberian heparin antar kelompok

Pada pengambilan sampel darah yang kedua untuk pemeriksaan nilai ACT 2, yakni setelah pemberian preparat heparin dosis 3 mg/kgBB pada semua hewan coba kelinci didapatkan nilai ACT rata-rata grup I adalah 278,7500 detik, nilai ACT rata-rata grup II adalah 317,7500 detik, nilai rata-rata grup III adalah 286,5000 detik, dan nilai rata-rata grup IV adalah 281,7500 detik. Dari 4 grup nilai ACT rerata tersebut didapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara masing-masing grup $p = 0,228$ ($p < 0,05$) (Lih. Tabel 8).

5. Nilai ACT hewan coba 1 jam setelah pemberian gliseril trinitrat antar kelompok

Pada grup I (kelompok kontrol) yang tidak mendapat perlakuan pemberian gliseril trinitrat, nilai ACT 3 yang diperiksa mendapatkan hasil rata-rata 302,2500 detik.

Tabel 6. Perbedaan Berat Badan (Kg) Hewan Coba Antar Kelompok

	Kontrol	Gliseril Trinitat		
		3 mg/kgBB	6 mg/kgBB	9 mg/kgBB
Rerata	1.08	1.05	1.00	1.03
SD	0.17	0.1	0.14	0.05
Minimum	0.9	1.0	0.8	1.0
Maksimum	1.3	1.2	1.1	1.1

Anova; harga $p=0.84$

Tabel 7. Perbedaan Nilai ACT Hewan Coba sebelum Pemberian Heparin Antar Kelompok

	Kontrol	Gliseril Trinitat		
		3 mg/kgBB	6 mg/kgBB	9 mg/kgBB
Rerata	84,25	89,75	90,75	88,00
SD	10,34	3,40	8,34	5,60
Minimum	73	85	79	81
Maksimum	94	93	98	93

Anova; harga $p=0.629$

Sedangkan pada grup II (pemberian gliseril trinitrat 3 mg/kgBB) didapatkan nilai rata-rata ACT 3 adalah 125, 7500 detik. Jika dibandingkan ACT 3 grup II dengan ACT 3 grup I maka didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,012$ ($p < 0,05$). Jika ACT 3 pada grup II dibandingkan dengan ACT 2 pada grup II (membandingkan sebelum dan sesudah pemberian gliseril trinitrat) maka didapatkan perbedaan yang signifikan pula, $p = 0,001$ ($p < 0,05$).

6. Perubahan Nilai ACT hewan coba 1 jam setelah pemberian heparin dan 1 jam setelah pemberian gliseril trinitrat antar kelompok

Jika dibandingkan dengan ACT 2 grup III (sebelum pemberian gliseril trinitrat 6 mg/kgBB) didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p=0,001$ ($p < 0,0$) (Lih. Tabel 9). Jika dibandingkan dengan ACT 3 grup III (kelompok kontrol) didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,008$ ($p < 0,05$).

Tabel 8. Perbedaan Nilai ACT Hewan Coba 1 Jam setelah Pemberian Heparin Antar Kelompok

	Kontrol	Gliseril Trinitat		
		3 mg/kgBB	6 mg/kgBB	9 mg/kgBB
Rerata	278,75	317,75	289,50	281,75
SD	37,43	22,90	25,68	23,16
Minimum	242	288	261	254
Maksimum	312	339	315	305

Anova; harga $p=0.228$

Tabel 9. Perbandingan Nilai ACT Hewan Coba 1 Jam setelah Pemberian Heparin dan 1 Jam setelah Pemberian Gliseril Trinitrat

Kelompok	1 Jam Setelah Pemberian Heparin	1 Jam Setelah Pemberian Gliseril Trinitat	Delta	Harga p uji t berpasangan
Kontrol	278,75 ± 37,43	302,25 ± 37,21*	23,50 ± 7,94*	0,10
Gliseril Trinitat				
3 mg/kgBB	317,75 ± 22,90	125,75 ± 6,65 ^b	-192,00 ± 27,86 ^b	0,001
6 mg/kgBB	286,50 ± 25,68	115,75 ± 9,29 ^{bc}	-170,75 ± 30,02 ^b	0,001
9 mg/kgBB	281,75 ± 23,16	105,50 ± 3,11 ^c	-176,25 ± 24,19 ^b	0,001
Harga p ANOVA		< 0,0001	< 0,0001	

Dibandingkan dengan ACT 3 grup II(kelompok yang diberikan gliseril trinitrat 3 mg/kgBB) tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p=0,583$ ($p<0,05$).

Pada grup IV (kelompok yang mendapat gliseril trinitrat 9 mg/kgBB) didapatkan nilai ACT 3 rerata 105,5000 detik. Jika dibandingkan dengan ACT 2 grup IV (sebelum gliseril trinitrat 9 mg/kgBB) didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$). Dibandingkan dengan ACT 3 grup I (kontrol), didapatkan perbedaan yang signifikan dengan $p=0,010$ ($p<0,05$). Dibandingkan dengan ACT 3 grup II (kelompok yang mendapat gliseril trinitrat 3 mg/kgBB), didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p=0,026$ ($p<0,05$). Dibandingkan dengan ACT 3 grup III (kelompok yang mendapat gliseril trinitrat 6 mg/kgBB), tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p=0,506$ ($p<0,05$).

PEMBAHASAN

Penggunaan heparin intravena yang dikombinasikan dengan nitroglicerol intravena sering dilakukan pada pasien-pasien yang dirawat dengan infark miokard akut⁽⁹⁾. Penggunaan obat kombinasi tersebut dilakukan secara drip atau melalui continuous pump dengan dosis yang diatur dan disesuaikan dengan nilai APTT yang

diukur setiap 6 jam⁽¹⁰⁾. Namun beberapa jurnal menemukan adanya interaksi antara nitroglicerol intravena dengan heparin intravena jika diberikan bersamaan. Richard C. Becker dari University of Massachusetts menyatakan nitroglicerol menyebabkan nilai APTT, ATC(AT III Activity) memendek pada pasien acute coronary syndrome yang diberikan heparin (p kurang dari 0.05)⁽⁴⁾. Hasil penelitian yang lain dari Brack M.J., mengemukakan bahwa nitroglicerol dapat mempengaruhi efek antikoagulan dari heparin walaupun hanya dosis kecil pada pasien yang dilakukan *Percutaneous Transluminal Coronary*⁽⁵⁾. Farid Amin dan John Horrow (1990) berpendapat bahwa terjadi penurunan nilai AT III pada pemberian nitroglicerol pada pasien yang mendapat heparin sebelumnya⁽⁶⁾. Namun pada penelitian lain yang dilakukan oleh Lepor, N. E dkk (1989), di UCLA School of Medicine menyatakan tidak ada perbedaan nilai APTT yang signifikan baik secara in-vitro maupun pada pasien jika heparin diberikan bersamaan dengan nitroglicerol pada dosis yang terapeutik⁽⁸⁾. Beberapa referensi lain malah menyebutkan apabila nitroglicerol diberikan dalam dosis yang lebih tinggi dari dosis untuk terapi infark miokard akut, maka akan menghilangkan efek heparin sebagai antikoagulan. Sehingga reaksi interaksi obat inilah yang menjadi dasar pemikiran peneliti untuk

membuktikan apakah pemberian nitroglicerin intravena ini bisa menetralsir efek antikoagulan yang ditimbulkan heparin. Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental nitroglicerin sebagai antidotum efek antikoagulan dari heparin pada hewan coba yang dalam penelitian ini menggunakan kelinci jenis *New Zealand Rabbit* jantan berumur rata-rata 5 bulan sampai 1 tahun. Pemilihan kelinci sebagai hewan coba ini atas dasar pertimbangan ukurannya yang relatif besar dibandingkan tikus dan memudahkan dalam pengambilan sampel darah ataupun memasukkan preparat Obat yang diteliti. Berat badan kelinci yang digunakan dalam penelitian memiliki nilai mean 1,0375kg.

Dari hasil uji normalitas terhadap berat badan kelinci didapatkan perbedaan berat badan tidak signifikan $p = 0,846$ ($p < 0,05$). Hal ini berarti sebaran data berat badan kelinci adalah homogen.

Preparat yang digunakan dalam penelitian ini adalah heparin (*inviolot*[®]) yang diberikan dosis 3 mg/kgBB yang bertujuan untuk memanjangkan waktu pembekuan darah pada kelinci percobaan. Sedangkan preparat yang diuji adalah nitroglicerin, dalam penelitian ini digunakan gliseril trinitrat yang memiliki sifat, farmakokinetik dan farmakodinamik sama dengan nitroglicerin, dengan dosis yang terbagi dalam 3 kelompok. Pembagian

dosis gliseril trinitrat ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada respon terhadap pembekuan darah dengan peningkatan dosis gliseril trinitrat.

Pada penelitian ini 16 ekor kelinci dibagi menjadi 4 kelompok yang terbagi menjadi grup I adalah kelompok kontrol yang berarti pada kelinci hanya diberikan preparat heparin 3 mg/kgBB secara intravena saja (Lih. Gambar 2). Grup II adalah kelompok perlakuan dengan memberikan heparin 3 mg/kgBB secara intravena dan diikuti pemberian gliseril trinitrat 3 mg/kgBB secara intravena. Grup III adalah kelompok perlakuan dengan memberikan heparin 3 mg/kgBB secara intravena dan diikuti pemberian gliseril trinitrat 6 mg/kgBB secara intravena. Grup IV adalah kelompok perlakuan dengan heparin 3 mg/kgBB secara intravena dan diikuti pemberian gliseril trinitrat 9 mg/kgBB secara intravena. Pemberian preparat heparin dan gliseril trinitrat secara intravena pada pembuluh darah vena di tungkai kelinci sedangkan pengambilan sampel darah diambil dari pembuluh darah vena di daun telinga kelinci.

Pada pengambilan sampel darah yang pertama untuk pemeriksaan nilai ACT I sebelum perlakuan, pada grup I nilai rata-rata 84,2500 detik, rata-rata grup II adalah 89,7500 detik, rata-rata grup III adalah 90,7500 detik, dan rata-rata grup IV adalah 88,0000 detik. Dari 4 grup nilai ACT I

rerata tersebut didapatkan tidak ada perbedaan bermakna antara masing – masing grup $p = 0,629$ ($p < 0,05$).

Hasil ini menunjukkan bahwa nilai ACT I masing-masing grup adalah homogen. Tidak ada satupun kelinci percobaan yang mengalami pemanjangan waktu pembekuan lebih atau kurang dari waktu pembekuan rata-rata.

Pada pengambilan sampel darah yang kedua untuk pemeriksaan nilai ACT 2, yakni setelah pemberian preparat heparin dosis 3 mg/kgBB pada semua hewan coba kelinci didapatkan nilai ACT rata-rata grup I adalah 278, 7500 detik, nilai ACT rata-rata grup II adalah 317,7500 detik, nilai rata-rata grup III adalah 286,5000 detik, dan nilai rata-rata grup IV adalah 281,7500 detik. Dari 4 nilai ACT rerata tersebut didapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara masing - masing grup $p=0,228$ ($p < 0,05$).

Dari hasil ACT 2 diambil kesimpulan bahwa data sebaran nilai ACT 2 adalah homogen. Semua kelinci mengalami pemanjangan waktu darah yang tidak berbeda signifikan antara satu dengan yang lain, sehingga bisa kita simpulkan tidak ada kelinci percobaan yang mengalami gangguan waktu darah.

Pada grup I (kelompok kontrol) yang tidak mendapat perlakuan pemberian gliseril trinitrat, nilai ACT 3 yang diperiksa mendapatkan hasil rata - rata 302,2500

detik. Sedangkan pada grup II(pemberian gliseril trinitrat 3 mg/kgBB) didapatkan nilai rata rata ACT 3 adalah 125, 7500 detik, Jika dibandingkan ACT 3 grup II dengan ACT 3 grup I maka didapatkan perbedaan yang dengan nilai $p = 0,012$ ($p < 0,05$). Jika ACT 3 pada grup II dibandingkan dengan ACT 2 pada grup II(membandingkan sebelum dan sesudah pemberian gliseril trinitrat) maka didapatkan perbedaan yang signifikan pula, $p = 0,001$ ($p < 0,05$).

Hal ini berarti pemberian gliseril trinitrat dosis 3 mg/kgBB intravena setelah pemberian heparin 3 mg/kgBB intravena mampu menurunkan nilai ACT/mampu menetralsir efek antikoagulan heparin secara signifikan dengan $p = 0,001$ ($p < 0,05$). Bila nilai ACT 3 grup II dibandingkan dengan nilai ACT 3 grup I kelompok kontrol juga didapatkan perbedaan yang signifikan $p = 0,012$ ($p < 0,05$) . Hal ini memiliki arti bahwa pemberian gliseril trinitrat dengan dosis 3 mg / kg BB secara intravena berbeda bermakna dengan kelompok yang tidak diberikan gliseril trinitrat (grup I).

Pada grup II (kelompok yang mendapat gliseril trinitrat 6 mg/kgBB) didapatkan nilai ACT 3 rerata 115,7500 detik. Jika dibandingkan dengan ACT 2 grup III(sebelum pemberian gliseril trinitrat 6 mg/kgBB) didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$).

Jika dibandingkan dengan ACT 3 grup I (kelompok kontrol) didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,008$ ($p < 0,05$). Dibandingkan dengan ACT 3 kelompok yang diberikan gliseril trinitrat 3 mg/kgBB) tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,583$ ($p < 0,05$).

Hasil ini memberi arti bahwa pemberian gliseril trinitrat dosis 6 mg/kgBB intravena dapat menetralkan efek antikoagulan heparin dengan perbedaan nilai ACT sebelum dan sesudah pemberian gliseril trinitrat yang berbeda secara signifikan. Jika nilai ACT 3 pada grup III ini dibandingkan dengan I (kelompok kontrol) juga didapatkan perbedaan yang signifikan yang berarti pemberian gliseril trinitrat 6 mg/kgBB mampu menurunkan nilai ACT (menetralkan efek antikoagulan heparin) dibandingkan I (kelompok kontrol yang tidak diberikan gliseril trinitrat). Tetapi jika nilai ACT 3 grup III bila dibandingkan dengan nilai ACT 3 grup II tidak memberikan perbedaan yang signifikan. Hal itu memiliki arti bahwa peningkatan dosis gliseril trinitrat dari 3 mg/kgBB menjadi 6 mg/kgBB tidak memberikan efek yang bermakna dalam menetralkan antikoagulan heparin.

Pada grup IV (kelompok yang mendapat gliseril trinitrat 9 mg/kgBB) didapatkan nilai ACT 3 rerata 105,5000 detik. Jika dibandingkan dengan ACT 2

grup IV (sebelum pemberian gliseril trinitrat 9 mg/kgBB) didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$). Dibandingkan dengan ACT 3 grup I (kontrol), didapatkan perbedaan yang signifikan dengan $p = 0,010$ ($p < 0,05$). Dibandingkan dengan ACT 3 grup II (kelompok yang mendapat gliseril trinitrat 3 mg/kgBB), didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,026$ ($p < 0,05$). Dibandingkan dengan ACT 3 grup III (kelompok yang mendapat gliseril trinitrat 6 mg/kgBB), tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,506$ ($p < 0,05$).

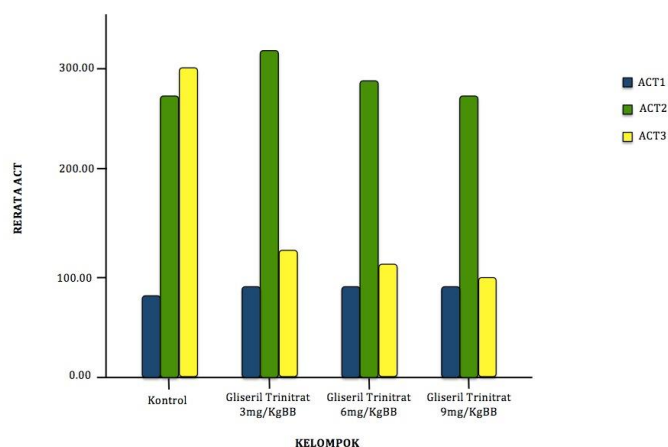
Dari hasil ini disimpulkan bahwa pemberian gliseril trinitrat dosis 9 mg / kg BB secara intravena dapat menetralkan efek antikoagulan heparin dengan perbedaan sebelum dan sesudah pemberian signifikan. Jika dibandingkan dengan nilai ACT 3 grup I (kelompok kontrol) juga didapatkan hasil perbedaan yang signifikan yang berarti pemberian gliseril trinitrat 9 mg/kgBB mampu menurunkan nilai ACT (menetralkan efek antikoagulan heparin) dibandingkan grup I (kelompok kontrol yang tidak diberikan gliseril trinitrat) (Lihat Gambar 4).

Perbandingan nilai ACT 3 grup IV dengan nilai ACT 3 grup III tidak didapatkan perbedaan yang signifikan yang berarti kenaikan dosis gliseril trinitrat dari 6 mg/kgBB ke 9 mg/kgBB tidak memberikan

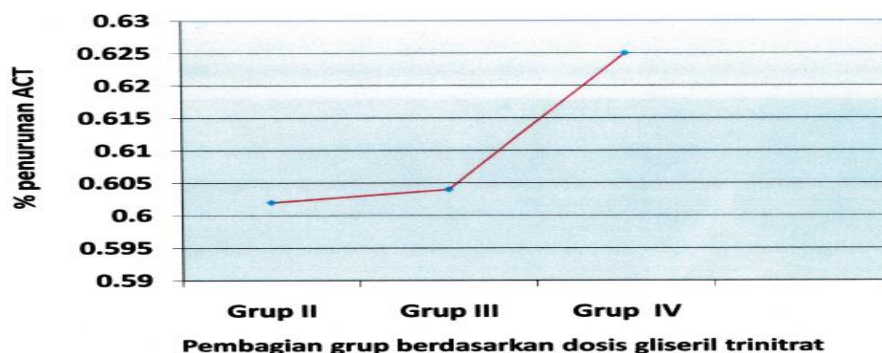
perbedaan yang bermakna. Sedangkan jika membandingkan nilai ACT 3 grup IV dengan nilai ACT 3 grup II didapatkan perbedaan yang signifikan yang berarti kenaikan dosis gliseril trinitrat dari 3 mg/kgBB menjadi 9 mg/kgBB memberikan perbedaan yang bermakna terhadap nilai ACT. Hal ini dibuktikan pada tabel 10. Namun kenaikan dosis gliseril trinitrat dari 3 mg/kgBB menjadi 9 mg/kgBB menyebabkan perbedaan yang bermakna pada penurunan nilai ACT Hal ini memiliki arti bahwa kenaikan dosis gliseril trinitrat tersebut memberikan respon yang bermakna terhadap semakin turunnya nilai ACT atau diambil kesimpulan dengan menaikkan dosis gliseril trinitrat dapat menetralkan efek heparin lebih baik sehingga menurunkan nilai ACT. Untuk Pengukuran gliseril trinitrat dosis berapa yang paling cocok untuk menetralkan efek antikoagulan dari heparin ini diperlukan penelitian lebih lanjut tentang dose response dari gliseril trinitrat yang

memerlukan sampel penelitian yang lebih banyak lagi.

Pemberian nitrogliceril (gliseril trinitrat) intravena pada kelinci yang mendapat heparin sebelumnya mampu menurunkan nilai ACT. Mekanisme yang mampu menjelaskan hal ini masih belum dapat diketahui. Sebuah jurnal anestesiologi yang ditulis Farid Amin, Jan Horrow menyatakan bahwa nitrogliceril mungkin menghambat sintesa atau pelepasan ATIII oleh organ hati. Brack dan More (1993) dalam penelitiannya menyatakan mekanisme yang mungkin adalah nitrogliceril membentuk ikatan dengan protein plasma dan menimbulkan efek seperti protamine yaitu menetralkan heparin. Kemungkinan yang lain adalah nitrogliceril merubah konfigurasi dari AT III sehingga mengganggu interaksi dengan heparin. Namun sayang mekanisme pasti dari interaksi heparin dengan nitrogliceril ini masih belum jelas.



Gambar 4. Diagram batang perbandingan rerata ACT tiap-tiap kelompok



Gambar 5. Diagram garis Respon kenaikan dosis gliseril trinitrat terhadap prosentase penurunan ACT

KESIMPULAN

1. Pemberian nitroglicerlin intravena dapat menetralsisir heparin secara in vivo yang berarti nitroglicerlin intravena antidotum heparin
2. Dengan pemberian berbagai dosis nitroglicerlin intravena (3 mg/kgBB, 6 mg/kgBB, 9 mg/kgBB), memberikan hasil terhadap penurunan nilai ACT secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol.
3. Hasil perhitungan statistik menyatakan bahwa pemberian dosis nitroglicerlin intravena yang meningkat dari 3 mg/kgBB ke 9 mg/kgBB memberikan penurunan nilai ACT yang bermakna, sedangkan peningkatan dosis nitroglicerlin intravena dari 3 mg/kgBB ke 6 mg/kgBB tidak memberikan penurunan nilai ACT secara bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rahayoe AU. Penanganan medis pada penyakit jantung bawaan. (Available at

www.indonesiaindonesia.com, diakses tanggal 28 November 2008).

2. Edmunds LH Jr, Stenach N. The blood-surface interface in Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*, 2d ed. PA, Williams & Wilkins, 2000; p 149.
3. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119 LSuppl. II: 64S—94S
4. Becker RC, Corrao JM, Bovill* EG, Gore JM. Intravenous nitroglycerin-induced heparin resistance : a qualitative antithrombin III abnormality. *Am Heart J* 1990; 119(6) : 1254-61
5. Brack MJ, More RS, Hubner PJ. The effect of low dose nifroglycerin on plasma heparin concentration and activated partial thromboplastin times.

- Blood Coagul Fibrinolysis 1993 ; 4(1)
: 183-6
6. Amin F, Horrow J, Nifroglycerin antagonism of heparin, *Journal of Anesthesiology* 73 : 193-194, 1990.
 7. Brack MJ, More RS, Hubner PJ. The Effect of Different Nifrate Preparation on Plasma Heparin Concentrations and The Activated Partial Thromboplastin time. *Postgrad Med Journal* 1994; 70(820) : 100-103.
 8. Lepor NE, Amin DK, Berberian L, Shah PK.. Does nitroglycerine induce heparin resistance? *Clin Cardiol* 1989, 12: 432434.
 9. Gonzalez ER, Jones HD, Graham S, Elswick RK. Assessment of the drug interaction between intravenous nitroglycerin and heparin. *Ann Pharmacother*.
 10. Walsh PN: Factor XI, in Colman R W, Hirsh J, Marder V J, (eds): *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p 191.