

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Batuk darah dapat merupakan tanda atau gejala yang muncul pada beberapa penyakit serius, walaupun jumlahnya sedikit. Hemoptisis merupakan situasi emergensi dan sering kali merupakan refleksi seriusnya penyakit yang mendasari. Batuk darah harus dirawat terutama untuk usaha mendapatkan diagnosis pasti. Sebagian besar penderita, darah berasal dari saluran bronkopulmoner, tetapi darah dapat pula berasal dari saluran napas atas atau saluran cerna. Batuk darah atau hemoptisis harus dibedakan dengan epistaksis atau hematemesis, baik secara anamnesis, pemeriksaan fisik atau pemeriksaan laboratorium. tuberkulosis paru, bronkiektasis, bronkitis yang berat dan karsinoma bronkus merupakan sebab tersering dari batuk darah. Penyakit paru kronik, karsinoma ekstrapulmoner (esophagus) atau kalsifikasi kelenjar getah bening dapat menyebabkan erosi pada paru atau arteri bronkial yang mengakibatkan perdarahan massif. Penyebab paling sering batuk darah adalah TB paru, bronkiektasis, bekas TB dan karsinoma bronkus.¹

Menurut WHO, Hemoptisis memiliki insidensi tahunan sekitar 0,1% di pasien rawat jalan dan 0,2% di pasien rawat inap menurut penelitian berbasis klinis. Penyebab paling umum penyakit ini adalah penyakit infeksi dan inflamasi saluran napas (25,8%) dan kanker (17,4%).¹ Data spesifik mengenai prevalensi hemoptisis di Indonesia sulit didapatkan karena hemoptisis, yang merupakan kondisi batuk darah akibat pecahnya pembuluh darah di saluran pernapasan, sering kali merupakan gejala dari berbagai penyakit mendasar, seperti tuberkulosis, bronkitis, atau kanker paru, daripada kondisi yang dilaporkan secara terpisah. Namun, mengingat Indonesia memiliki beban penyakit tuberkulosis yang tinggi, yang merupakan salah satu penyebab umum hemoptisis, sehingga prevalensi hemoptisis kemungkinan lebih tinggi dibandingkan dengan negara-negara dengan beban tuberkulosis yang lebih rendah. Tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan

masyarakat yang signifikan di Indonesia, dengan ratusan ribu kasus baru dilaporkan setiap tahunnya.²

Sebuah studi terhadap 762.325 pasien dalam basis data perawatan primer mengevaluasi insiden hemoptisis sebagai gejala awal pada pasien rawat jalan. Hemoptisis terjadi pada 4.812 pasien dalam periode enam tahun, dengan insiden sekitar satu kasus per 1.000 pasien per tahun. Dengan demikian, seorang dokter perawatan primer pada umumnya dapat menemui pasien dengan gejala awal hemoptisis empat atau lima kali per tahun. Hemoptisis masif terjadi pada sebagian kecil kasus (5% hingga 15%).³ Di Indonesia infeksi merupakan penyebab tersering dari hemoptisis, sekitar 60-70%. Menurut penelitian di RS Persahabatan, etiologi tersering dari hemoptisis adalah tuberkulosis (76,6%), infeksi jamur 10%, dan penyakit lainnya 14%. Suatu penelitian *Deepak dkk* mendapatkan 377 pasien dengan hemoptisis, didapatkan etiologinya adalah tuberkulosis (54,6%), pneumonia sebesar 20,4%, bronkiektasis sebesar 15,9%, dan jamur sebesar 14,6% dengan mortalitas 8,73%, 20,8%, 10%, dan 16,4% secara berurutan, dengan mortalitas secara keseluruhan hemoptisis adalah 11%. Pada studi tersebut, 24,13% pasien merupakan hemoptisis masif. Di Indonesia itu sendiri, dikatakan mortalitas hemoptisis masif mencapai 75%.⁴

Berdasarkan Data dari Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan pada tahun 2013, penderita hemoptisis mencapai 8.939 kasus dengan peningkatan jumlah penderita sebesar 55%. Angka ini meningkat signifikan dibanding tahun sebelumnya yang hanya 7.783 kasus. Kabupaten Takalar menduduki peringkat pertama dalam jumlah kasus dengan pertumbuhan penderita TB paru diatas 100%, Parepare 79%, Pinrang 75%, Makassar 70%, kabupaten Luwu 33% dan Jeneponto 36%.⁵ Kasus hemoptisis yang terdapat di RS Labuang Baji pada tahun 2023 sebanyak 137 kasus yang dimana penyebab yang paling tersering adalah infeksi paru berkisar 88% seperti tuberkulosis, infeksi jamur, bekas TB, dan bronkiektasis. Sedangkan untuk kasus malignansi berkisar 12%.

Prinsip penatalaksanaan hemoptisis mempunyai lima tujuan dasar yaitu mencegah asfiksia, melokalisasi sumber perdarahan, menghentikan perdarahan, mencari penyebab perdarahan dan mengobati penderita sesuai penyebabnya. Terapi

untuk menghentikan perdarahan meliputi terapi konservatif baik non invasif seperti obat hemostatik atau invasif seperti tamponade endobronkial, antikoagulan intrabronkial, embolisasi arteri dan lain-lain, dan terapi pembedahan. Kejadian klinis batuk darah tidak dapat diprediksi, dan sebagian kecil batuk disertai bercak darah dapat diikuti oleh hemoptisis massif dan sangat berisiko fatal apabila terjadi asfiksia yang diakibatkan oleh banyaknya darah pada alveoli dan hipoksemia yang refrakter. Kebanyakan kasus hemoptisis bersifat *self limiting*, akan tetapi 5% bersifat massif, yang merupakan kondisi mengancam jiwa. Keadaan asfiksia sebanyak 50% tingkat kematian karena hemoptisis. tindakan noninvasif yang paling sering digunakan dalam tatalaksana hemoptisis adalah karbazokrom.⁶

Karbazokrom adalah obat hemostatik yang dapat menurunkan hiperpermeabilitas vaskular dengan menghambat hidrolisis *phosphoinositide*, dapat mempersingkat masa perdarahan dan tidak mempengaruhi koagulasi platelet atau fibrinolisis. Karbazokrom menurunkan permeabilitas kapiler akibat triptase, thrombin dan bradikinin secara bermakna, sehingga obat ini dapat diberikan pada beberapa pasien hemoptisis pada penyakit paru terutama pasien dengan infeksi paru. Penelitian yang dilakukan oleh Deng dkk., pada tahun 2012 di China bagian barat kombinasi karbazokrom sodium sulfonate dan fentolamin memberikan tingkat keberhasilan pengobatan yang signifikan (87,5%) dibandingkan dengan pituitrin pada pasien hemoptisis akibat tuberkulosis. Kombinasi ini juga memiliki efek samping yang lebih rendah.⁷

Studi yang dilakukan oleh Yu dkk., pada tahun 2011 menyatakan bahwa kombinasi prokain dan karbazokrom memberikan tingkat keberhasilan pengobatan sebesar 96,36%, lebih tinggi daripada vasopresin (81,13%). Kombinasi ini juga menunjukkan tingkat efek samping yang lebih rendah. Masdi mufrodi ddk, pada tahun 2014 di Jakarta, pemberian karbazokrom (cromeR) 3x50 mg iv ditambah vitamin K 3x10 mg iv dan vitamin C 3x200 mg iv lebih efektif dalam mengontrol batuk darah dibanding dengan vitamin K 3x10 mg iv ditambah vitamin C 3x200 mg iv.⁸

Belum ada data pasti yang dilakukan di daerah Sulawesi Selatan terkait dengan pemberian karbazokrom pada pasien batuk darah oleh karena penyakit paru.

Oleh karena itu kami ingin melakukan suatu penelitian dalam melihat perevalensi kejadian batuk darah berdasarkan karakteristik dasar penyakit dan efektivitas pemberian karbazokrom pada penyakit paru di salah satu RS yang ada di Sulawesi Selatan yaitu UPT RS Labuang Baji Makassar.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan diatas, maka dapat ditetapkan masalah atau pertanyaan penelitian yaitu bagaimana efektifitas karbazokrom dalam terapi hemoptisis pada pasien penyakit paru.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan efektifitas karbazokrom ditambah vitamin C dan vitamin K dengan vitamin C ditambah vitamin K dalam menghentikan batuk darah pasien penyakit paru

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik dasar usai, jenis kelamin, jenis hemopstisis serta penyakit yang mendasari hemoptisis.
2. Mengetahui hubungan antara usia, jenis kelamin, jenis hemoptisis, penyakit paru yang diderita dengan lama perdarahan
3. Mengetahui perbandingan efektivitas pemberian *karbazokrom*, vitamin c dan vitamin K dengan vitamin C dan vitamin K pada waktu lama perdarahan

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini akan memberikan manfaat sebagai berikut :

1.4.1 Bagi peniliti

1. Sebagai sarana untuk melatih pola pikir dan membuat penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar.
2. Sebagai sarana menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama

pendidikan, serta ilmu yang diperoleh juga akan membantu dalam edukasi prognostik yang lebih spesifik ke pasien dan keluarga.

1.4.2 Bagi pasien

Pengetahuan yang didapat dari penelitian ini diharapkan dapat membantu pasien penyakit paru dengan hemoptisis dalam pemilihan terapi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup.

1.4.3 Instansi.

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efektifitas *karbazokrom sodium sulfonat (c-17)* ditambah vitamin c dan vitamin k dengan vitamin c dan vitamin k dalam menghentikan batuk darah pasien penyakit paru
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hemoptisis

Batuk darah atau hemoptisis didefinisikan sebagai ekspektorasi darah atau dahak berdarah berasal dari saluran napas dibawah pita suara atau yang berasal dari paru atau bronkial sebagai akibat dari perdarahan paru atau bronkhial, dapat juga merupakan dahak yang bercampur darah atau dapat pula hanya berupa garis di dalam dahak. Darah yang dibatukan dapat berasal dari saluran napas atau jaringan paru sendiri dan harus dibedakan dengan muntah darah, yaitu perdarahan yang berasal dari saluran gastrointestinal bagian atas. Hemoptisis diklasifikasikan sebagai tidak masif dan masif berdasarkan volume kehilangan darah, namun tidak ada definisi yang seragam untuk kategori ini. Pada tinjauan pustaka ini hemoptisis dianggap non masif jika kehilangan darah kurang dari 200 ml per hari. Paru menerima darah dari arteri pulmonal dan bronkial. Sistem tekanan paru rendah cenderung menghasilkan volume hemoptisis yang sedikit sedangkan perdarahan dari sistem bronkial, yang pada tekanan sistemik, cenderung masif. Definisi hemoptisis masif bervariasi dari berbagai literatur berkisar antara 100 ml – 600 ml dalam waktu 24 jam, namun yang paling umum digunakan definisi adalah 600 ml per 24 jam. Kriteria batuk darah masif menurut kriteria Busroh adalah sebagai berikut.⁹

1. Batuk darah ≥ 600 ml per 24 jam dan dalam pengamatan batuk darah tidak berhenti.
2. Batuk darah ≥ 250 ml tetapi < 600 ml per 24 jam, kadar Hb < 10 gr%, sedang batuk darah masih berlangsung.
3. Batuk darah ≥ 250 ml tetapi < 600 ml per 24 jam, kadar Hb > 10 gr%, dan dalam pengamatan 48 jam belum berhenti.⁹

Pada sebagian besar penderita batuk darah berasal dari saluran bronkopulmoner tetapi darah dapat pula berasal dari saluran napas atas atau saluran cerna. Tuberkulosis paru, bronkiektasis, bronkitis yang berat dan karsinoma bronkus merupakan sebab tersering dari batuk darah⁸. Retno Wihastuti dkk dalam

penelitiannya di instansi gawat darurat RS Persahabatan menjumpai penyebab paling sering batuk darah adalah TB paru, bronkiektasis, bekas TB dan karsinoma bronkus. Secara umum penyebab batuk darah dapat dikelompokkan sebagaiberikut :⁹

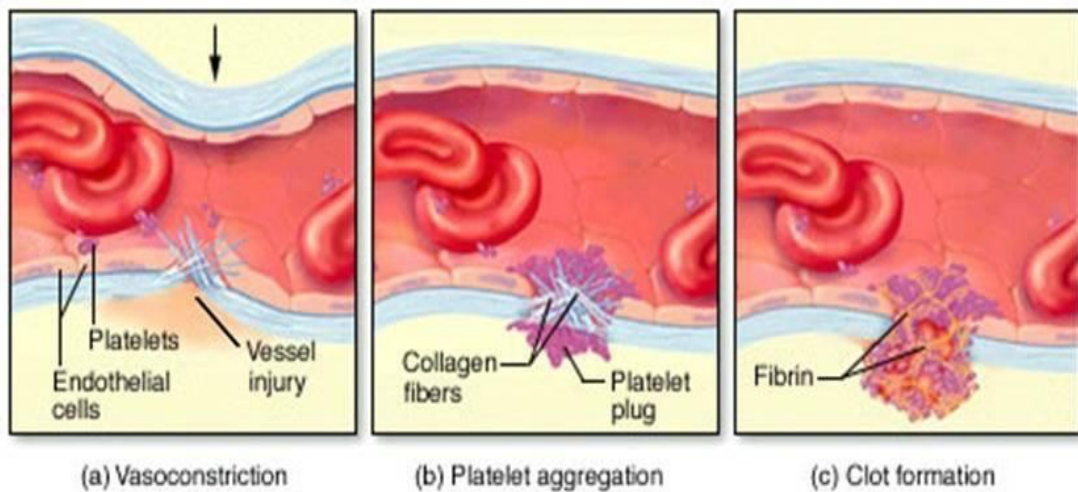
1. Infeksi seperti tuberkulosis, *necrotizing pneumonia* (staphylococcus, klebsiella, legionella), jamur, parasit atau virus.
2. Kelainan paru seperti bronkitis, bronkiektasis, emboli paru, kistik fibrosis dan emfisema bulosa.
3. Neoplasma seperti kanker paru, adenoma bronkial, tumor metastasis.
4. Kelainan hematologi seperti disfungsi trombosit, trombositopenia, *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)*.
5. Kelainan jantung seperti stenosis mitral, endokarditis tricuspid.
6. Kelainan pembuluh darah seperti hipertensi pulmonar, malformasi arterivena, aneurisma aorta.
7. Trauma seperti jejas toraks, ruptur bronkus, emboli lemak.
8. Iatrogenik seperti bronkoskopi, biopsi paru, kateterisasi Swan-Ganz, limfangiografi.
9. Kelainan sistemik seperti sindrom Goodpasture, *idiopathic pulmonary hemosiderosis*, *systemic lupus erithematosus*, vaskulitis (granulomatosis Wegener, purpura Henoch-Schoenlein, sindrom Chrug-Strauss).
10. Obat / toksin seperti aspirin, antikoagulan, penisilamin, kokain.
11. Lain-lainnya endometriosis, bronkolitiasis, fistula bronkopleura, benda asing, hemoptisis kriptogenik, amiloidosis.

Penelitian Depari dkk ¹⁰ di RSUP Persahabatan dari 50 orang batuk darah sebagian besar adalah laki-laki (85%) dengan median usia 32 tahun yaitu dengan kisaran 14 tahun dan tertua 73 th. Berdasarkan ada tidaknya riwayat merokok didapatkan jumlah perokok sebanyak 39 orang (78%) dan bukan perokok 11 orang (22%). Dari riwayat batuk darah sebelumnya terdapat 28 orang (56%) memiliki riwayat batuk darah berulang. Sebaran penderita menurut luas radiologi sterdiri 24 orang dengan lesi sedang (48%), 26 orang dengan lesi luas (52%) dan tidak ada lesi

minimal. Berdasarkan karakteristik penyebab, diagnosis tersering pasien TB paru 26 penderita (52%), kemudian bekas TB 17 penderita (34%), bronkiektasis 3 penderita (6%), pneumonia 2(4%), abses paru 1(2%) dan tumor paru 1(2%). Penderita TB paru dengan BTA positif ditemukan pada 19 orang (38%) dan BTA negatif pada 7 orang (14%). Laju perdarahan berkisar 10-300 ml/24 jam dengan median 50 ml. Pasien batuk darah dengan laju <20 ml /24 jam 13 penderita (26%), kelompok 21-50 ml/24 jam didapatkan 15 penderita (30%), kelompok 51-90 ml/24 jam sebanyak 10 (2%) dan kelompok >90 ml/24 jam sebanyak 12 penderita (24%).¹¹

2.2 Sistem Hemostasis

Hemostasis menjaga integritas pembuluh darah dengan menyeimbangkan proses fisiologis yang menjaga fluiditas darah dalam keadaan normal dan mencegah perdarahan yang berlebihan setelah cedera vaskular. Pemeliharaan fluiditas darah akan tergantung pada endotel pembuluh darah yang utuh dan serangkaian kompleks jalur pengaturan yang menjaga trombosit dalam keadaan diam dan menjaga sistem koagulasi dalam keadaan tidak aktif. Pada keadaan perdarahan sebaliknya diperlukan pembentukan sumbat hemostatik dengan cepat di daerah cedera pembuluh darah. Komponen utama sistem hemostasis adalah endotel vaskular, trombosit dan sistem koagulasi serta fibrinolisis (gambar 1).¹² Hemostasis terbagi dua yaitu hemostasis primer dan sekunder. Hemostasis primer adalah lini pertama dalam melawan perdarahan. Proses ini dimulai dalam beberapa detik injuri pembuluh darah dan diperantarai oleh trombosit yang bersirkulasi yang akan berikatan dengan subendotel vaskular yang membentuk sumbat trombosit. Ketika sumbat hemostasis primer terbentuk, paparan terhadap faktor jaringan memicu kaskade koagulasi yang memulai proses hemostasis sekunder. Protein koagulasi plasma yang terlibat dalam hemostasis sekunder mengalami aktivasi secara sekuensial pada lokasi cedera dan terbentuk bekuan fibrin oleh aksi trombin yang menstabilkan dan memperkuat sumbat trombosit.¹³



Gambar 1. Sistem hemostasis

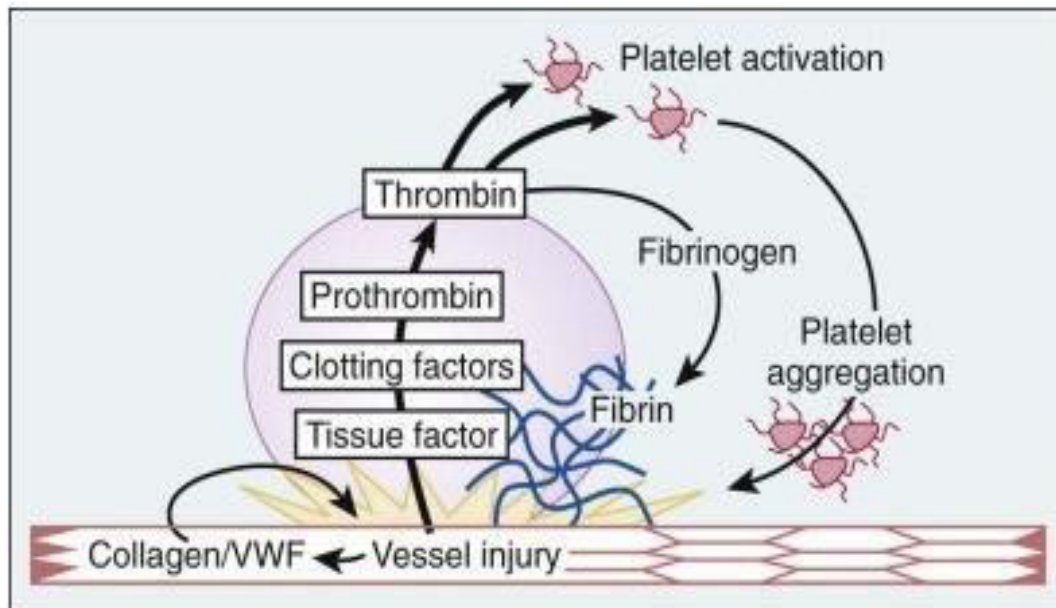
Dikutip dari (13)

2.2.1 Endotel Vaskular

Lapisan sel endotel melapisi permukaan intima dari sirkulasi pembuluh darah dan memisahkan darah dari komponen protrombotik subendotel dinding pembuluh darah. Endotel vascular terdiri dari 10^{14} sel dan menutupi permukaan yang sangat luas. Tidak hanya bertindak sebagai barier yang statik, endotel vaskular yang sehat juga merupakan organ dinamis yang secara aktif mengatur hemostasis dengan menghambat trombosit, sistem koagulasi dan mencetuskanf ibrinolisis.¹⁵ Pembuluh darah yang rusak akan terjadi vasokonstriksi sebagai respon pertama pembuluh darah terhadap luka karena sinyal syaraf yang ada pada dinding pembuluh darah (gambar 1). Vasokonstriksi ini akan mengurangi jumlah aliran darah dan membatasi jumlah kehilangan darah. Respon ini dipicu oleh faktor-faktor seperti cedera langsung ke otot pembuluh darah, bahan kimia yang dilepaskan oleh sel endotel dan trombosit dan refleks dipicu oleh reseptor nyeri lokal. Respon konstriksi menjadi lebih efektif pada kerusakan yang lebih besar. Vasokonstriksi pembuluh darah jauh lebih efektif pada pembuluh darah yang lebih kecil.¹⁶

2.2.2 Trombosit

Trombosit adalah partikel tidak berinti yang dilepaskan ke dalam sirkulasi setelah fragmentasi megakariosit sumsum tulang. Karena tidak mempunyai inti, trombosit memiliki kapasitas terbatas untuk mensintesis protein.



Gambar 2. Peran sentral trombin dalam pembentukan sumbat trombosit

Dikutip dari (17)

Thrombopoietin, glikoprotein yang disintesis di hati dan ginjal mengatur proliferasi, pematangan megakariosit serta produksi trombosit. Setelah memasuki sirkulasi, trombosit memiliki jangka hidup dari 7 sampai 10 hari.¹⁷ Kerusakan pada lapisan intima membuat matriks subendotel terpapar. Trombosit yang dekat dengan daerah yang rusak tersebut akan menempel pada matriks protein yang terpapar. Trombosit tersebut akan mengalami aktivasi dan tidak hanya melepaskan substansi yang merekrut tambahan trombosit lain ke daerah yang cedera akan tetapi mempromosikan pembentukan trombin dan fibrin (gambar 2). Agonis trombosit yang poten, trombin mengamplifikasi perekrutan dan aktivasi trombosit. Trombosit yang aktif akan beragregasi untuk membentuk sumbat yang menutupi kebocoran vaskular.¹⁷

2.2.3 Adhesi

Trombosit melekat pada kolagen yang terekspos dan faktor *von Willebrand* (vWF) membentuk satu lapisan yang mendukung dan mempromosikan pembentukan trombin dan fibrin. Kejadian ini bergantung pada reseptor yang diekspresikan pada permukaan trombosit, $\alpha_2\beta_1$ dan glycoprotein (GP) VI yang mengikat kolagen dan GPIb α and GPIIb/IIIa (α IIb β 3) yang mengikat vWF. Permukaan trombosit penuh dengan reseptor terutama reseptor yang terlibat dengan adhesi. Setiap trombosit mempunyai sekitar 80.000 kopi GPIIb/IIIa dan 25.000 kopi GPIb α .¹⁸ Dibawah kondisi stress, kolagen dan vWF harus bereaksi secara bersama-sama untuk mendukung adhesi dan aktivasi trombosit. vWF disintesis oleh sel endotel dan megakariosit yang dirakit menjadi multimer berukuran 550 – 10.000 kDa. Ketika dilepaskan dari penyimpanannya di badan Wiebel-Palade di sel endotel atau granula trombosit, sebagian besar vWF akan masuk ke sirkulasi akan tetapi vWF yang dilepaskan dari permukaan lumen sel endotel akan berakumulasi di dalam matriks subendotel yang akan mengikat kolagen pada domain A3 dan A1. vWF yang di sirkulasi tidak akan bereaksi dengan trombosit yang tidak terstimulasi. Multimer vWF yang besar mempunyai situs ikatan tambahan untuk kolagen dan meningkatkan adhesi trombosit karena trombosit mempunyai banyak reseptor vWF dibandingkan reseptor kolagen. Adhesi kolagen atau vWF menyebabkan aktivasi trombosit dan langkah berikutnya adalah pembentukan sumbat trombosit.¹⁹

2.2.4 Aktivasi

Adhesi pada kolagen dan vWF memulai jalur sinyal yang berujung pada aktivasi trombosit. Jalur ini menginduksi sintesis siklooksigenase-1 (COX-1) dan pelepasan tromboksan A₂ serta memicu pelepasan ADP dari tempat penyimpanannya. Tromboksan A₂ adalah vasokonstriktor kuat dan, seperti ADP, secara lokal mengaktifkan trombosit yang diam dan merekrut mereka ke lokasi cedera. Proses ini menyebabkan ekspansi sumbat trombosit. Untuk mengaktifkan trombosit, tromboksan A₂ dan ADP harus berikatan pada reseptor masing-masing

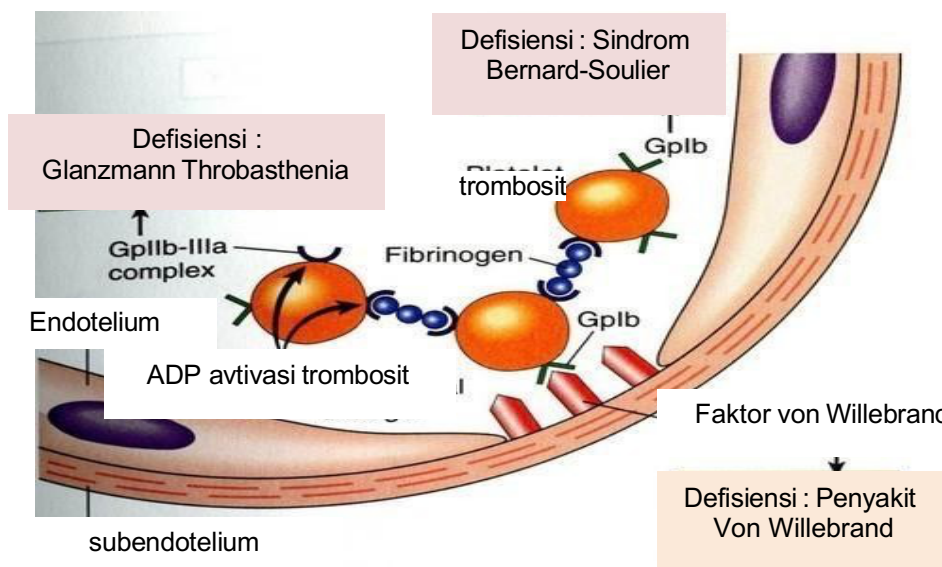
pada membran trombosit. Reseptor tromboksan (TP) adalah *G protein-coupled reseptor* yang ditemukan pada trombosit dan pada endotel, yang menjelaskan mengapa tromboksan A₂ menginduksi vasokonstriksi serta aktivasi trombosit. ADP berinteraksi dengan keluarga *G protein-coupled receptors* pada membran trombosit, dan yang paling penting adalah P₂Y₁₂, yang merupakan target dari thienopyridines, tetapi P₂Y₁ juga berkontribusi ke aktivasi trombosit yang diinduksi ADP dan aktivasi trombosit maksimal membutuhkan aktivasi dari kedua reseptor. Reseptor ADP ketiga, P₂X₁, adalah kanal kalsium ATP. Granul trombosit mengandung ATP dan ADP, ATP dilepaskan selama proses aktivasi trombosit dapat menyebabkan perekrutan trombosit secara P₂X₁-dependen.²⁰

Meskipun reseptor tromboksan dan ADP bekerja dalam mekanisme yang berbeda akan tetapi mereka sama-sama meningkatkan konsentrasi kalsium didalam trombosit. Hal ini dapat menginduksi perubahan bentuk dengan penyusunan kembali sitoskeleton, mobilisasi dan pelepasan granula serta agregasi trombosit. Trombosit yang sudah teraktivasi mempromosikan koagulasi dengan mengekspresikan fosfatidil serin pada permukannya, sebuah fosfolipid anion yang mendukung penyusunan faktor koagulasi. Ketika tersusun, faktor koagulasi ini akan memicu pembentukan trombin dan selanjutnya pembentukan fibrin. Untuk mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin, trombin meningkatkan penarikan dan aktivasi trombosit serta perluasan dari sumbat trombosit. Trombosit teraktivasi juga mendukung pembentukan dan stabilisasi fibrin. dengan melepaskan faktor V, XI, fibrinogen dan faktor XIII. Oleh sebab itu dikatakan terdapat kerja sama terkoordinasi dalam aktivasi trombosit dan koagulasi. Trombosit teraktivasi juga melepaskan protein pelekatan (*adhesive proteins*) seperti vWF, trombospondin dan fibronectin yang dapat meningkatkan adhesi trombosit pada lokasi injuri. Agregasi trombosit merupakan langkah akhir dalam pembentukan sumbat trombosit.¹⁶

2.2.5 Agregasi

Agregasi trombosit menghubungkan antar trombosit membentuk gumpalan. GPIIb/IIIa sebagai perantara dalam ikatan ini (gambar 3). Pada trombosit inaktif, GPIIb/IIIa memperlihatkan afinitas yang minimal. Dalam aktivasi trombosit,

GPIIb/IIIa mengalami perubahan/transformasi konformasi yang merefleksikan transmisi sinyal dari sitoplasma ke ekstrasel. Transformasi ini meningkatkan afinitas GPIIb/IIIa terhadap ligannya, fibrinogen dan vWF.¹⁵ agregasi trombosit akan diperkuat oleh jaring fibrin yang didapat dari proseskoagulasi. Selain bermanfaat sebagai sumbat trombosit tetapi dapat berefek negatif sebagai thrombus.¹⁶



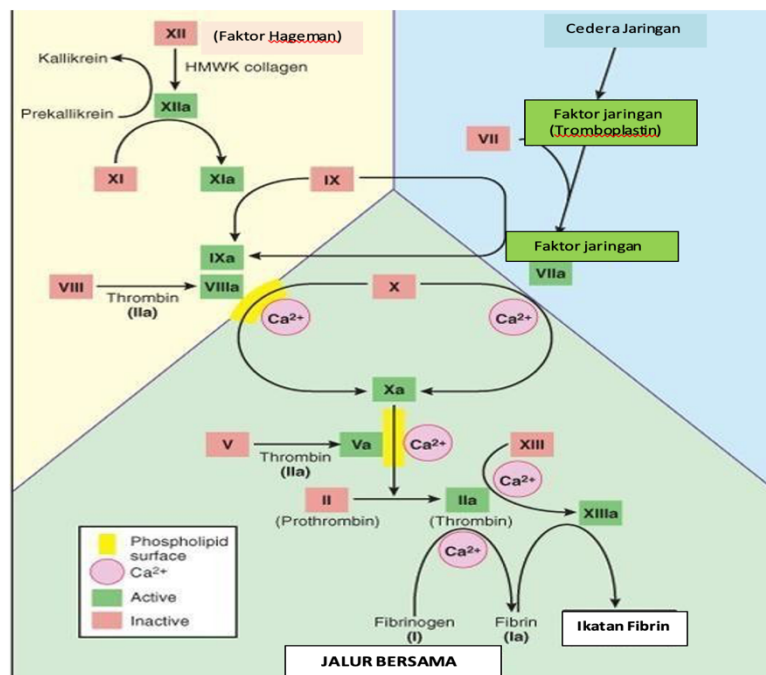
Gambar 3. Adhesi dan agregasi trombosit

Dikutip dari (16)

2.2.6 Koagulasi

Koagulasi atau pembekuan dihasilkan oleh pembentukan trombin yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Koagulasi terjadi melalui aksi dari kompleks enzim yang terdiri dari enzim yang tergantung vitamin K dan kofaktor non-enzim serta membran fosfolipid anion yang tergantung kalsium. Masing-masing kompleks enzim mengaktifkan substrat-tergantung vitamin K yang menjadi komponen-komponen kompleks enzim tersebut. Bersama-sama kompleks enzim tersebut menghasilkan sejumlah kecil trombin yang produksinya makin meningkat. Tiga kompleks enzim yang terlibat dalam pembentukan trombin adalah tenase ekstrinsik, tenase intrinsik dan protrombinase. Cedera pada pembuluh darah memaparkan faktor jaringan/*tissue factor* (TF) yang akan berikatan dengan faktor

VIIa membentuk tenase ekstrinsik. Tenase ekstrinsik mengaktifkan faktor IX dan X. Faktor IXa berikatan dengan faktor VIIIa membentuk tenase intrinsik yang mengaktifkan faktor X. Faktor Xa berikatan dengan faktor Va membentuk protrombinase, yang mengubah protrombin (II) menjadi trombin (IIa). Trombin lalu mengubah fibrinogen terlarut menjadi fibrin yang tidak larut.¹⁵ Skema kaskade koagulasi secara terpadu dapat dilihat pada gambar 4.¹⁷



Gambar 4. Skema kaskade koagulasi

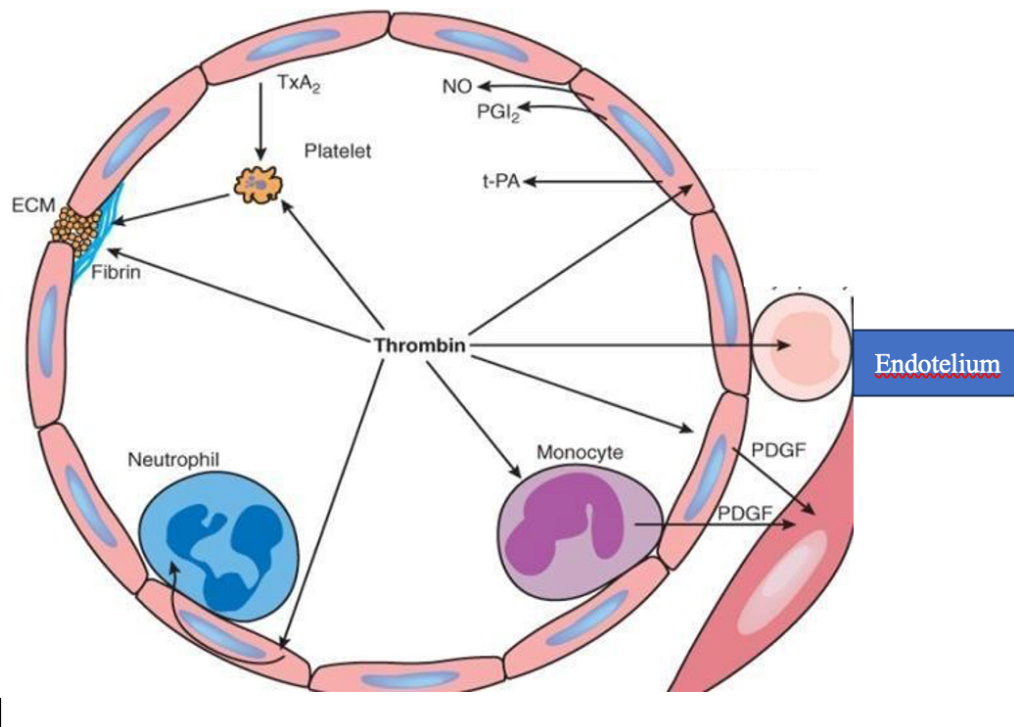
Dikutip dari (17)

Polimer fibrin distabilkan oleh aktivitas taut-silang transglutaminase dari faktor XIIIa. Masing-masing reaksi dari jalur diatas dihasilkan dari interaksi antara enzim (faktor koagulasi aktif), substrat (bentuk pro-enzim dari faktor koagulasi) dan kofaktor (akselerator reaksi). Komponen tersebut disusun pada kompleks fosfolipid dan dihubungkan secara bersama-sama oleh kalsium ion. Kemampuan faktor koagulasi II, VII, IX dan X berikatan dengan kalsium membutuhkan tambahan kelompok γ -carboxyl yang diaktifkan oleh kofaktor vitamin K.¹⁸ Reaksi ini dihambat oleh obat seperti coumadin/warfarin. Dikatakan jalur ekstrinsik karena membutuhkan tambahan pemicu eksogen yang dihasilkan oleh faktor jaringan. Jalur intrinsik hanya membutuhkan faktor XII yang terpapar (faktor Hageman) untuk

membentuk permukaan trombogenik. Jalur ekstrinsik paling relevan secara fisiologi dalam memicu koagulasi setelah kerusakan vaskular yang diaktifkan oleh TF atau tromboplastin atau faktor III.¹⁹

Skrining aPTT menilai aktivitas protein di jalur intrinsik (faktor XII, XI, IX, VIII, X, V, II dan fibrinogen). Sensitivitas aPTT terhadap efek heparin membuatnya berguna dalam monitoring efek heparin. Skrining PT menilai proteindi jalur ekstrinsik (faktor VII, X, II, V, dan fibrinogen). Nilai PT biasanya diekspresikan sebagai rasio terhadap nilai rata-rata PT pada kelompok normal, yang disebut INR (International Normalized Ratio). Selain sebagai skrining faktorekstrinsik, PT juga sensitif terhadap efek coumadin sehingga dapat digunakan untuk monitoring terapi antikoagulan coumadin.²⁰

Pada langkah akhir kaskade koagulasi, trombin mempengaruhi vaskular lokal maupun inflamasi (gambar 5). Trombin berperan dalam ikatan silang fibrin melalui pembelahan fibrinogen menjadi fibrin dan aktivasi faktor XIII. Melalui reseptor protease (PARs), trombin juga memodulasi beberapa aktivitas seluler. Trombin secara langsung menginduksi agregasi trombosit dan sekresi TXA₂ serta aktivasi endotel dengan melepaskan molekul adhesi leukosit dan berbagai fibrinolitik (t-PA), vasoaktif (NO, PGI₂) dan mediator sitokin (PDGF). Trombin juga mengaktifkan leukosit. Semua yang dipengaruhi oleh trombin dapat aktif sendiri atau mengaktifkan yang lain dan mempengaruhi proses hemostasis sehingga cedera pada pembuluh darah akan perbaikan dan menghentikan perdarahan yang timbul seperti juga pada batuk darah. Apabila kemampuan menghentikan perdarahan secara spontan tidak berhasil berarti memerlukan terapi atau tindakan supaya perdarahan dapat berhenti salah satu obat yang mungkin dapat membantu adalah obat- obat hemostatik.²¹

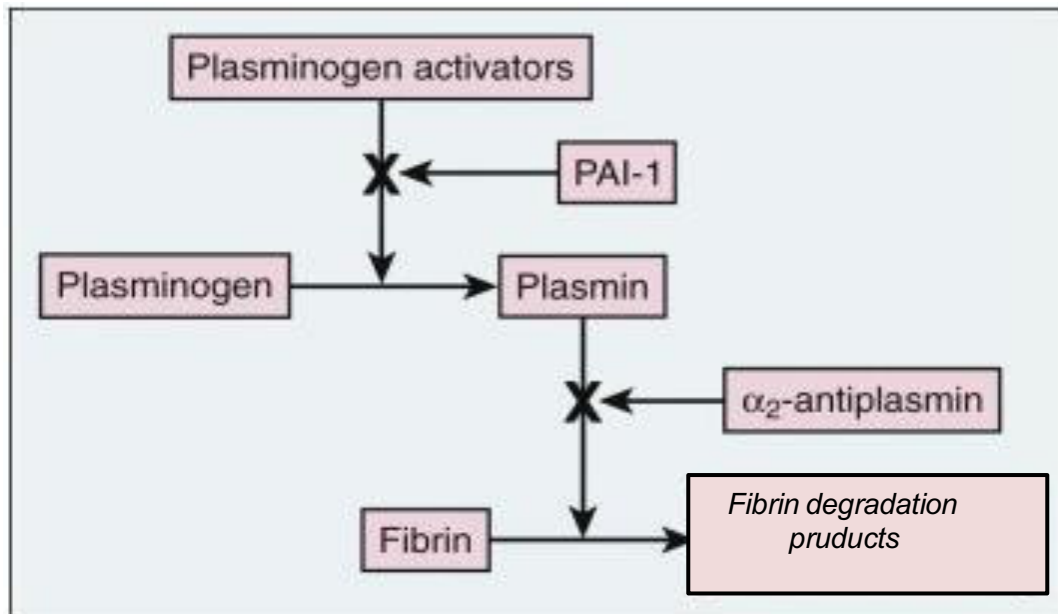


Gambar 5. Peran trombin dalam hemostasis dan aktivasi selular

Dikutip dari (21)

Fibrinolisis diawali ketika plasminogen aktivator mengubah plasminogen menjadi plasmin yang selanjutnya mendegradasi fibrin menjadi fragmen terlarut (gambar 6). Darah mengandung dua jenis plasminogen aktivator yaitu t-PA dan u-PA. Plasminogen aktivator tPA memediasi degradasi fibrin intravaskular sedangkan u-PA berikatan dengan reseptor spesifik u-PA (u- PAR) pada permukaan sel dimana akan mengaktivasi sel yang terikat plasminogen. Proteolisis periseluler selama migrasi sel dan remodeling serta perbaikan jaringan merupakan fungsi utama u-PA.²² Regulasi fibrinolisis terjadi pada 2 tingkatan. PAI-1 dan PAI-2 (jumlah lebih sedikit) menghambat plasminogen aktivator serta alpha2-antiplasmin menghambat plasmin. Sel endotel mensintesis PAI-1 yang menghambat t-PA dan u-PA sedangkan monosit dan plasenta mensintesis PAI-2 yang secara spesifik menghambat u-PA. Inhibitor fibrinolisis yang diaktifkan trombin (TAFI) juga memodulasi fibrinolisis dan menjelaskan hubungan antara fibrinolisis dan koagulasi. Trombosis dapat terjadi jika terdapat ketidakseimbangan antara

fibrinolisis dan koagulasi sedangkan aktivasi berlebih fibrinolisis akan berujung pada perdarahan.^{15, 22}



Gambar 6. Sistem Fibrinolisis

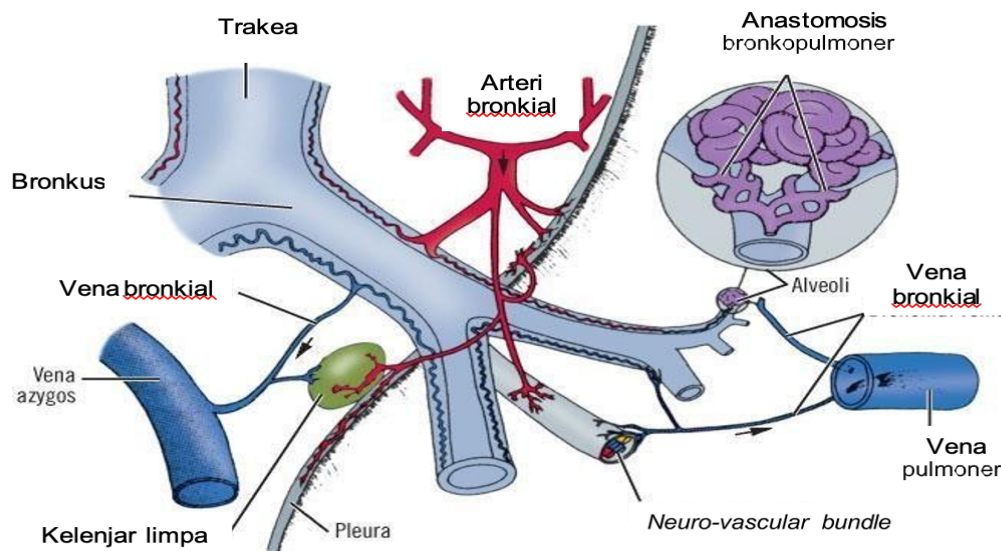
Dikutip dari (15)

2.3 Patofisiologi Hemoptisis

Patofisiologi terjadinya batuk darah yang disebabkan oleh berbagai penyakit yang mendasarinya pada prinsipnya hampir sama, yaitu bila terjadi penyakit/kelainan pada parenkim paru, akan terjadi kerusakan pada sistem sirkulasi bronkial atau pulmoner maupun pleura sehingga terjadi perdarahan pada kedua sistem sirkulasi tersebut. Sirkulasi pulmoner memiliki fungsi khusus yaitu mengatur pertukaran gas. Arteri pulmonalis membawa darah dari ventrikel kanan menuju pembuluh darah kapiler paru dan kembali ke atrium kiri melalui vena pulmonalis. Sirkulasi pulmoner merupakan suatu sistem sirkulasi dengan tekanan rendah yaitu berkisar 15-20 mmHg pada saat sistolik dan 5-10 mm Hg pada saat diastolik. Arteri pulmonalis berjalan sepanjang bronkus dan hanya memperdarahi bronkiolus terminalis serta selanjutnya bercabang-cabang ke alveolus membentuk

pembuluh darah kapiler paru yang berfungsi dalam pertukaran gas.¹³

Sirkulasi bronkial berfungsi sebagai pemberi nutrisi pada paru dan saluran napas. Pembuluh darah pada sirkulasi bronkial memiliki tekanan sesuai tekanan pembuluh darah sistemik. Umumnya arteri bronkialis berasal dari aorta atau pada beberapa individu berasal dari arteri interkostalis. Pleura parietalis diperdarahi oleh arteri interkostalis, mamaria interna dan muskulofrenikus, sedangkan pleura viseralis diperdarahi oleh cabang arteri bronkialis.²³ Skema sirkulasi bronkial serta anastomosis sirkulasi bronkial dengan sirkulasi pulmoner dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Sistem sirkulasi bronkial dan pulmoner

Dikutip dari (23)

2.3.1 Tuberkulosis

Ekspektorasi darah dapat terjadi akibat infeksi tuberkulosis yang masih aktif ataupun akibat kelainan yang ditimbulkan akibat penyakit TB yang telah sembuh. Susunan parenkim paru dan pembuluh darahnya dirusak oleh penyakit ini sehingga terjadi bronkiektasis dengan hipervaskularisasi, pelebaran pembuluh darah bronkial, anastomosis pembuluh darah bronkial dan pulmoner.²⁴ Penyakit TB juga dapat mengakibatkan timbulnya kaviti dan terjadi pneumonitis TB akut dapat menyebabkan ulserasi bronkus disertai nekrosis pembuluh darah di sekitarnya dan

alveoli bagian distal. Pecahnya pembuluh darah tersebut mengakibatkan ekspektorasi darah dalam dahak ataupun batuk darah masif.²⁴

Ruptur aneurisma Rasmussen telah diketahui sebagai penyebab batuk darah masif pada penderita TB ataupun pada bekas penderita TB. Kematian akibat batuk darah masif pada penderita TB berkisar antara 5-7%.²⁴ Pada pemeriksaan *postmortem*, ternyata pada penderita tersebut ditemukan ruptur aneurisma arteri pulmoner. Umumnya pada penderita yang meninggal tersebut, terjadi ruptur pada bagian arteri pulmoner yang mengalami pelebaran akibat inflamasi pada kaviti TB. Hal tersebut dapat terjadi karena keterlibatan infeksi TB pada tunika adventisia atau media pembuluh darah namun juga akibat proses destruksi dari inflamasi lokal.¹³ Hemoptisis masif juga dapat terjadi pada bekas penderita TB. Hal tersebut dapat terjadi akibat erosi lesi kalsifikasi pada arteri bronkial sehingga terjadi hemoptisis masif.²⁴

2.3.2 Bronkiektasis dan Infeksi Jamur Paru

Bronkiektasis terjadi akibat destruksi tulang rawan pada dinding bronkus akibat infeksi ataupun penarikan oleh fibrosis alvoler. Perubahan yang terjadi ternyata juga melibatkan perubahan arteri bronkial yaitu hipertrofi, peningkatan atau penambahan jumlah jaring vaskuler (*vascular bed*). Perdarahan dapat terjadi akibat infeksi ataupun proses inflamasi. Pecahnya pembuluh darah bronkial yang memiliki tekanan sistemik dapat berakibat fatal.²⁴ Pada infeksi Jamur terjadi angioinvasi oleh elemen jamur menimbulkan kerusakan pada parenkim dan struktur vaskuler sehingga dapat menimbulkan infark paru dan perdarahan. Meskipun demikian infeksi jamur paru yang invasif jarang menimbulkan hemoptisis. Sebaliknya pembentukan misetoma dapat menimbulkan hemoptisis pada 50-90% penderita misetoma.²⁴ Misetoma umumnya terbentuk pada penderita dengan penyakit paru berkaviti misalnya TB, sarkoidosis, *cavitary lung carcinoma*, infark paru, emfisema bulosa, bronkiektasis, penyakit fibrobulosa dari artritis rematoid dan *ankylosing spondylitis*. Trauma mekanik akibat pergerakan *fungus ball* di dalam kaviti, jejas vaskuler akibat endotoksin *Aspergillus*, dan kerusakan vaskuler akibat reaksi hipersensitiviti tipe III merupakan beberapa teori penyebab

terjadinya hemoptisis pada misetoma. Hemoptisis dapat pula terjadi akibat bronkolitiasis dari adenopati *Histoplasma* yang mengalami kalsifikasi.²⁴

2.3.3 Abses Paru dan Neoplasma

Hemoptisis dapat terjadi pada 11-15% penderita abses paru primer. Perdarahan masif dapat terjadi pada 20-50% penderita abses paru yang mengalami hemoptisis. Mekanisme perdarahan adalah akibat proses nekrosis pada parenkim paru dan pembuluh darahnya.²⁵ Pada neoplasma hemoptisis dapat terjadi akibat proses nekrosis dan inflamasi pembuluh darah pada jaringan tumor. Invasi tumor ke pembuluh darah pulmoner jarang terjadi. Hemoptisis dapat terjadi pada 7-10% penderita dengan karsinoma bronkogenik. Penderita kanker metastasis ke paru, hemoptisis terjadi akibat lesi endobronkial. Tumor mediastinum juga dapat menimbulkan batuk darah, terutama karsinoma esophagus akibat penyebarannya ke pohon trakeobronkial.²⁵

2.3.4 Hemoptisis Iatrogenik dan Penyakit Autoimun/Perdarahan Alveolar

Hemoptisis iatrogenik dapat terjadi akibat komplikasi tindakan bronkoskopi, biopsy transtorakal, atau pemasangan kateter Swan-Ganz. Perdarahan pada bronkoskopi dapat terjadi akibat proses penyikatan, ataupun biopsy endobronkial dan transbronkial. Umumnya perdarahan dapat berhenti dengan sendirinya, namun perdarahan masif dapat pula terjadi. Estimasi perdarahan sebagai komplikasi tindakan bronkoskopi berkisar 2 - 9%.¹³ Perdarahan juga dapat terjadi pada proses terapi laser dengan bronkoskopi (laser Nd-YAG) terhadap penderita dengan keganasan trakeobronkial. Pencegahan terjadinya komplikasi perdarahan pada saat tindakan tersebut di atas perlu diperhatikan misalnya penderita dengan kelainan pembekuan darah serta kesiapan operator dalam mengantisipasi terjadinya perdarahan.²⁴ *Alveolar hemorrhage* (perdarahan alveolar) merupakan hal yang cukup sering terjadi pada penyakit autoimun ataupun penyakit idiopatik sistemik. Umumnya perdarahan disebabkan oleh penyakit *antibasement membrane antibody* (ABMA), penyakit vaskuler kolagen, glomerulonefritis progresif atau penyakit hemosiderosis idiopatik. Tanda perdarahan alveolar di antaranya adalah hemoptisis,

anemia dan infiltrat alvolar pada foto thorax ²⁶

2.3.5 Fibrosis Kistik dan Hemoptisis Kriptogenik

Perdarahan pada penderita fibrosis kistik multifaktorial, namun umumnya perdarahan berasal dari arteri bronkial. Pemeriksaan postmortem menunjukkan bronkiektasis luas, abses paru dan bronkopneumonia. Sistem arteri bronkial mengalami hipervaskularisasi dan anastomosis bronkopulmoner. Kelainan tersebut di atas ditambah dengan hipertensi pulmoner menyebabkan tingginya insidens hemoptisis pada penderita fibrosis kistik, walaupun demikian hemoptisis masif jarang terjadi.^{27, 28} Hemoptisis kriptogenik atau idiopatik adalah hemoptisis yang tidak diketahui sumber perdarahan atau penyebabnya walaupun telah menjalani berbagai pemeriksaan.¹³ Adelman dkk²⁹ menemukan bahwa 71,9% penderita hemoptisis kriptogenik adalah perokok.

2.3.6 Stenosis Mitral

Sebelum maraknya valvulotomi dan operasi penggantian katup mitral, hemoptisis dapat terjadi pada 20-50% penderita dengan stenosis mitral dan hemoptisis masif dapat terjadi pada 9-18% penderita. Peningkatan tekanan atrium kiri menyebabkan pleksus submukosa vena bronkial mengalami dilatasi untuk mengakomodasi peningkatan aliran darah. Varises pembuluh darah tersebut apabila terpajan pada infeksi saluran napas atas, batuk, atau peningkatan volume intravaskuler seperti pada kehamilan dapat menimbulkan hemoptisis yang mungkin tidak mudah dibedakan dengan batuk darah yang disebabkan oleh penyakit di paru sehingga perlu mengetahui riwayat penyakit dasarnya.¹³

2.4 Terapi Hemoptisis

Terapi batuk darah/hemoptisis di RS Persahabatan meliputi terapi medikamentosa hemosatik (seperti vitamin K, vitamin C, carbazochrome, asam traneksamat, etamsilat), obat-obat dengan efek sedasi ringan bila penderita gelisah, koreksi faal hemostasis bila ditemukan kelainan. Terapi non medikamentosa yaitu menenangkan dan mengistirahatkan penderita, resusitasi cairan dengan pemberian

cairan kristaloid/koloid dan tranfusi darah bila diperlukan. Terapi khusus adalah embolisasi arteri dan pembedahan toraks bila diperlukan tetapi biaya yang diperlukan besar dan perlu pertimbangan banyak hal seperti indikasi yang tepat, ketersediaan jaminan atau biaya dan kesediaan pasien.³⁰

Hemostatik ialah zat atau obat yang digunakan untuk menghentikan perdarahan. Obat-obat ini diperlukan untuk mengatasi perdarahan yang meliputi daerah yang luas. Pemilihan obat harus dilakukan secara tepat sesuai dengan patogenesis perdarahan. Bila daerah perdarahan kecil, tindakan fisik seperti penekanan, pendinginan atau kauterisasi seringkali dapat menghentikan perdarahan dengan cepat.³¹ Perdarahan dapat disebabkan oleh defisiensi satu faktor pembekuan darah yang bersifat hereditas misalnya defisiensi faktor antihemolitik (faktor VIII), dan dapat pula akibat defisiensi banyak faktor yang mungkin sulit untuk didiagnosis dan diobati. Perdarahan dapat pula dihentikan dengan memberikan obat yang dapat meningkatkan pembentukan faktor-faktor pembekuan darah misalnya vitamin K.³¹

2.4.1. Vitamin K

Vitamin K alam dikenal 2 jenis Vitamin K1 (filokuinon + fitonadion) dan Vitamin K2 (senyawa menakuinon) dan 1 vitamin K sintetis. Vitamin K1 yang digunakan untuk pengobatan terdapat pada kloroplas sayuran warna hijau dan buahan.³² Farmakodinamik pada orang normal vitamin K tidak mempunyai aktivitas farmakodinamik tetapi pada penderita defisiensi vitamin K, vitamin ini berguna untuk meningkatkan biosintesis beberapa faktor pembekuan darah yaitu protrombin, faktor VII (Prokonvertin), faktor IX (faktor *Christmas*) dan Faktor X (faktor *Stuart*) yang berlangsung dihati. Mekanisme ini belum diketahui dengan pasti.³² Defisiensi vitamin K menyebabkan hipotrombinemia dan menurunnya kadar beberapa faktor pembekuan darah sehingga waktu pembekuan darah memanjang dan dapat terjadi perdarahan darah spontan seperti ekimosis, epistaksis, hematuria, perdarahan saluran cerna, perdarahan intrakranial perdarahan pascabedah kadang-kadang hemoptisis.³² Farmakokinetik vitamin K absorpsi melalui usus sangat tergantung dari kelarutannya. Absorpsi filokuinon dan menakuinon hanya

berlangsung baik bila terdapat garam-garam empedu, sedangkan menadion dan derivatnya yang larut dalam air dapat diabsorpsi walaupun tidak ada empedu. Vitamin K alam dan sintetik diabsorpsi dengan mudah setelah penyuntikan im. Bila terdapat gangguan absorpsi vitamin K akan terjadi hipoprotrombinemia setelah beberapa minggu, sebab persediaan vitamin K di dalam tubuh hanya sedikit. Metabolisme vitamin K di dalam tubuh tidak banyak diketahui. Pada empedu dan urin hampir tidak ditemukan bentuk bebas, sebagian besar dikonjugasi dengan asam glukuronat. Pemakaian antibiotik sangat mengurangi jumlah vitamin K dalam tinja, terutama merupakan hasil sintesis bakteri usus.³² Penelitian penggunaan vitamin K pada batuk darah yang dilakukan di RS Persahabatan ditambah vitamin C menunjukkan hasil yang tidak bermakna dibandingkan kelompok plasebo atau yang mendapatkan terapi suportif saja.⁷

2.4.2 Vitamin C

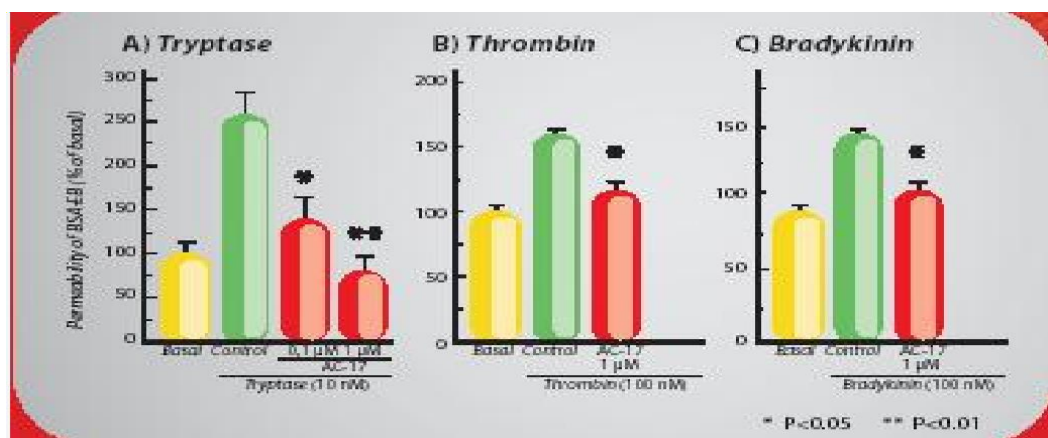
Dikenal sebagai asam askorbat, termasuk dalam golongan vitamin yang larut dalam air, rumus kimiawi yaitu ($C_6H_8O_6$). Farmakodinamik pemberian vitamin C pada keadaan normal tidak memberikan efek farmakodinamik yang jelas, tetapi pada keadaan defisiensi, pemberian vitamin C akan menghilangkan gejala penyakit dengan cepat.³² Vitamin C dalam penelitian hewan coba dapat menimbulkan efek peningkatan ketahanan pembuluh darah perifer dari stress vaskular yaitu terutama tonus pembuluh darah salah satunya pada saat terjadi perdarahan, dapat memperbaiki kondisi *petechiae* tetapi tidak berhubungan dengan masa perdarahan dan masa pembekuan. Fisiologi vitamin C berperan dalam pembentukan substansi antar sel dan jaringan kolagen yang merupakan bagian jaringan ikat. Juga diperlukan dalam pematangan sel darah merah serta pembentukan tulang dentin. Oleh karena vitamin C mempunyai banyak fungsi fisiologik dalam tubuh, maka defisiensi vitamin C berakibat luas, diantaranya dapat menyebabkan gangguan pada dinding pembuluh darah yaitu meningkatkan fragilitas kapiler sehingga trauma ringan akan mudah mengakibatkan perdarahan.³³

Farmakokinetik vitamin C keberadaan dalam leukosit dan trombosit lebih besar daripada dalam plasma dan sel daerah merah. Ekskresinya melalui urine dalam

bentuk garam sulfat dan dalam bentuk asam askorbat, keadaan ini terjadi bila kadar dalam darah melewati ambang rangsang ginjal. Efek samping jarang terjadi, tetapi terkadang-kadang menyebabkan diare. Sediaan dalam bentuk table berisi 25-1000 mg, kemasan untuk injeksi dalam bentuk ampul yang mengandung 50-500/ml. Efek samping kadang-kadang didapatkan gangguan berupa enteritis, jarang didapatkan efek toksik.³² Penelitian penggunaan vitamin C pada batuk darah yang dilakukan di RS Persahabatan ditambah vitamin K menunjukan hasil yang tidak bermakna dibandingkan kelompok plasebo atau yang mendapatkan terapi suportif saja.⁷

2.4.3 Carbazochrome Sodium Sulfonate (Ac-17)

Mekanisme kerja *carbazochrome* menurunkan hiperpermeabilitas vaskular dengan menghambat hidrolisis *phosphoinositide*, dapat mempersingkat masa perdarahan dan tidak mempengaruhi koagulasi platelet atau fibrinolisis. *Carbazochrome* terbukti dapat menurunkan permeabilitas kapiler akibat triptase, thrombin dan bradikinin secara bermakna seperti pada gambar.³⁴ Indikasi pemberian *carbazochrome* kecenderungan terjadi perdarahan seperti purpura yang disebabkan oleh penurunan resistensi kapiler dan peningkatan permeabilitas kapiler. Perdarahan pada kulit, mukosa dan bagian dalam, perdarahan pada eyeground, perdarahan nefrotik dan metroragia. Perdarahan abnormal selama dan setelah operasi yang disebabkan oleh penurunan resistensi kapiler.³⁴



Gambar 8. Efek carbazochrome dalam menurunkan permeabilitas vaskular

Dikutip dari (34)

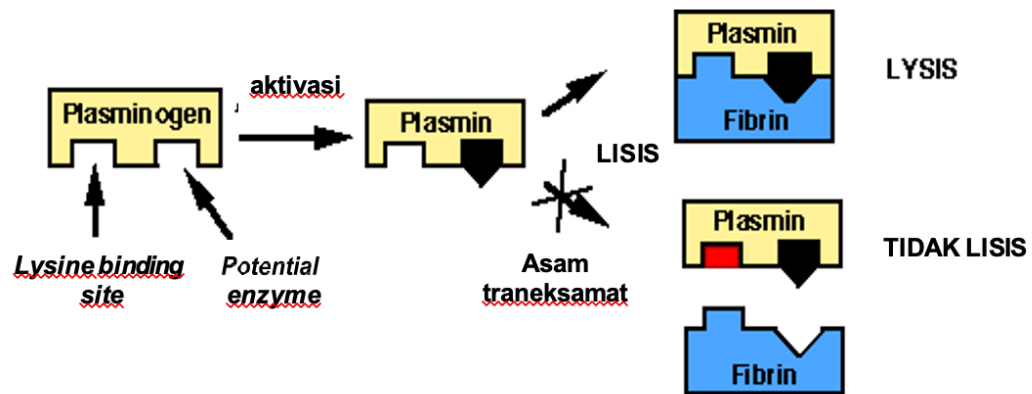
Dosis injeksi adalah dosis tunggal 25-100 mg secara intravena atau melalui drips (pada dewasa). Dosis dapat disesuaikan tergantung pada umur dan gejala, IV bolus 50 mg (satu ampul) dan 100 mg (dua ampul) melalui drips. Kontrol tiap enam jam dan bila dibutuhkan dapat diberikan dua ampul lagi. Dosis pemberian tablet harian lazim 30- 90 mg (pada pasien dewasa) peroral dalam dosis terbagi tiga menjadi 3 x 1 tablet setiap hari. Dosis dapat disesuaikan tergantung pada umur dan gejala. Kontra indikasinya adalah pasien yang hipersensitif terhadap komponen dalam obat ini. Efek samping yang dapat ditimbulkan adalah hipersensitifitas seperti erupsi, ruam dan pruritus, pemberian dihentikan bila hal ini terjadi. Sistem saluran cerna kadang terjadi kehilangan nafsu makan dan perasaan tidak menyenangkan pada perut, mual dan muntah setelah pemberian oral. Peringatan dan perhatian efek pada tes laboratorium metabolit carbazochrome sodium sulfonate dapat menyebabkan hasil positif pada urobilinogen urin dan dapat menyebabkan warna kuning-orange pada urin.³⁵

Penelitian tentang penggunaan carbazochrome pada batuk darah sebelumnya belum pernah dilakukan seperti yang baru saja dilakukan di RS Persahabatan dan saat ini masih dalam tahap analisis. Penelitian penggunaan carbazochrome yang sudah pernah dilakukan pada kasus demam berdarah, hasil menunjukkan carbazochrome tidak berhasil menurunkan risiko terjadinya syok atau kebocoran plasma.³⁵ Tetapi pada penelitian pasien demam berdarah lain pada kelompok perlakuan 38 orang dan kelompok plasebo 39 orang diperoleh hasil carbazochrome efektif menurunkan terjadinya efusi pleura.³⁶

2.4.4 Asam Traneksamat

Asam Traneksamat adalah turunan dari asam amino yang memiliki aktivitas antifibrinolisis karena mengikat plasminogen, blok yang mengikat fibrin dan aktivasi setelah plasmin seperti pada gambar 9. Lebih dari 30 tahun sudah dipakai untuk pengobatan dan atau pencegahan perdarahan pada pasien dengan hemofilia, ITP dan pada tindakan operasi besar baik melalui intravena atau per oral. Efektivitasnya dalam mengendalikan perdarahan lokal pada mukosa di mulut, gusi, hidung dan vagina.³⁷ Penelitian uji klinis secara random penggunaan asam

traneksamat pada batuk darah menunjukkan hasil yang tidak efektif dalam memperpendek waktu batuk darah.³⁸

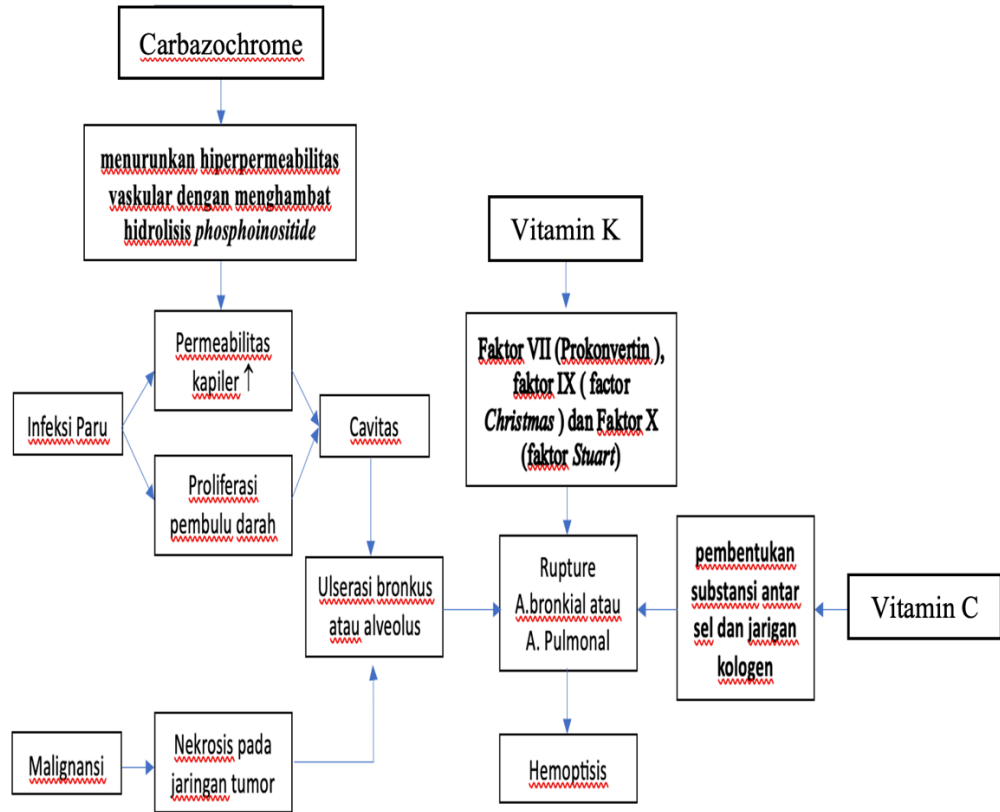


Gambar 9. Asam traneksamat sebagai antifibrinolisis

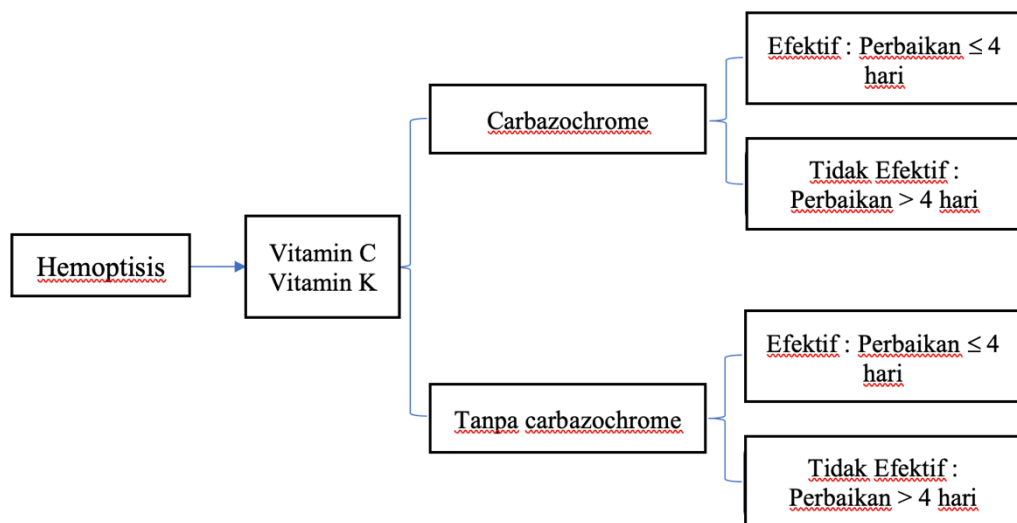
Dikutip dari (37)

Sebuah laporan kasus melaporkan seorang pasien *Cystic Fibrosis* (CF) yang mengalami hemoptisis berat berulang yang diterapi dengan asam traneksamat. Pada dua kesempatan terpisah pendarahan terulang pada penghentian asam traneksamat ini. Hasil ini sesuai dengan laporan sebelumnya pada penggunaan asam traneksamat dalam pengobatan hemoptisis pada CF. Studi klinis lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah traneksamat asam harus secara rutin digunakan sebagai terapi tambahan dalam pengobatan hemoptisis pada CF atau harus diberikan untuk pasien yang telah gagal dengan terapi konvensional. Asam traneksamat diberikan baik sebagai bolus melalui bronkoskopi atau melalui inhalasi tampaknya efektif dalam mengendalikan hemoptisis masif baik perdarahan yang dapat atau tidak dapat diidentifikasi. Studi klinis lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi penggunaan asam traneksamat ini.

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



2.7 Alur penelitian

