

Perbandingan Efek Asam Traneksamat, Etamsylate dan Kombinasi dengan Profil Waktu Perdarahan pada Operasi Sedang

Purwoko, Muhammad Husni Thamrin, Yuniar Rachmad

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret Surakarta/RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Indonesia

Abstrak

Pemilihan agen hemostatik yang baik diharapkan dapat memfasilitasi hemostasis intraoperatif dan selanjutnya akan dapat memperbaiki hasil akhir pasien. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan agen hemostatik antara asam traneksamat dan etamsylate atau dengan kombinasi terhadap efek hemostatik pada kasus perdarahan yang disebabkan oleh operasi sedang. Penelitian ini merupakan uji klinis eksperimental dengan rancangan penelitian *pre* dan *post* tindakan yang terdiri dari 33 subjek yang menjalani operasi sedang. Penelitian dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Solo selama Agustus–Oktober 2017. Setelah dilakukan randomisasi dilakukan pemeriksaan *bleeding time* sebelum dan sesudah tindakan yang telah diberi perlakuan 30 menit sebelum tindakan. Penelitian ini menggunakan tes analitik komparatif numerik dengan skala ordinal dilanjutkan dengan uji statistik menggunakan non parametrik Kruskal-Wallis. Selisih waktu perdarahan sebelum dengan sesudah perlakuan pada kelompok asam traneksamat mengalami penurunan rerata $-0,05 \pm 0,57$ menit, kelompok *etamsylate* mengalami penurunan rerata $-0,73 \pm 1,95$ menit, dan kelompok kombinasi *etamsylate* dan asam traneksamat mengalami penurunan rerata $-1,14 \pm 2,20$ menit dengan perbedaan tidak signifikan ($p > 0,05$). Simpulan, tidak didapatkan perbedaan pemberian asam traneksamat, etamsylate dan kombinasi keduanya dengan waktu perdarahan.

Kata kunci: Asam traneksamat, *etamsylate*, hemostasis

Effects of Tranexamic Acid, Etamsylate, and Combination with Bleeding Time Profile in Moderate Surgery

Abstract

The selection of an excellent hemostatic agent is expected to facilitate intraoperative hemostasis and further improve patient outcomes. This study aimed to determine the difference between hemostatic agents, tranexamic acid and etamsylate, or a combination of hemostatic effects in bleeding caused by moderate surgery. This study was an experimental clinical trial with a pre-and post-action research design consisting of 33 subjects undergoing moderate surgery. The study was conducted at Dr. Moewardi Hospital Surakarta from August to October 2017. After randomization, the bleeding time was checked before and after treatment, 30 minutes before the procedure. This study used a comparative numerical, analytical test with an ordinal scale followed by statistical tests using nonparametric Kruskal-Wallis. The difference in bleeding time before and after treatment with the tranexamic acid group decreased with a mean of -0.05 ± 0.57 minutes, the etamsylate group decreased with a mean of -0.73 ± 1.95 minutes, and the etamsylate + tranexamic combination group decreased with a mean of -1.14 ± 2.20 minutes, $p\text{-value} = 0.501$ ($p > 0.05$). In conclusion, there is no difference in the hemostatic effect between tranexamic acid, etamsylate, and the combination of tranexamic acid and etamsylate.

Keywords: Etamsylate, hemostasis, tranexamic acid

Korespondensi: Dr. Purwoko, dr., SpAn., KAKV, KAO, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Jalan Kolonel Sutarto No. 123 Jebres. Kota Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia, Telp. 0271-639262, *Email:* purwokoanest@gmail.com

Pendahuluan

Hemostasis perioperatif yang terjadi melalui mekanisme internal atau melalui intervensi berpengaruh terhadap keberhasilan operasi. Kontrol perdarahan yang tidak adekuat sering mengakibatkan efek samping merugikan, seperti risiko transfusi darah, syok, infeksi, dan gangguan penyembuhan luka bahkan kematian. Perdarahan yang tidak terkontrol dengan baik akan menyebabkan durasi operasi, lama perawatan, dan biaya meningkat. Hemostasis yang optimal terjadi bila saat operasi dilakukan kontrol sumber perdarahan dengan baik dan sistem koagulasi pasien bekerja secara efektif sehingga menutup sumber perdarahan mikrovaskular. Pemilihan agen hemostatis yang baik diharapkan dapat memfasilitasi hemostasis intraoperatif serta dapat memperbaiki hasil akhir operasi.¹

Pada penelitian sebelumnya dinyatakan bahwa asam traneksamat secara signifikan mengurangi kehilangan hemoglobin per gram jaringan prostat yang dilakukan reseksi maupun rasio total hemoglobin yang hilang terhadap jumlah cairan irigasi *transurethral resection of the prostate* (TURP). Hal ini mengindikasikan bahwa asam traneksamat cukup poten meminimalisir perdarahan yang disebabkan oleh TURP.²

Pemberian *etamsylate* pada berbagai kasus perdarahan abnormal, seperti pada menoragia dan perdarahan uterus abnormal yang disebabkan oleh pemasangan *intra uterine devices* (IUD) memberikan efek hemostatika yang cukup signifikan. Penggunaan *etamsylate* secara signifikan mengurangi perdarahan yang disebabkan oleh prosedur tersebut.³

Hingga saat ini, efektivitas penggunaan *etamsylate* yang dikombinasikan dengan asam traneksamat pada kasus perdarahan belum pernah diteliti. Kedua obat hemostatika ini memiliki efek terapi yang poten. Kendati demikian, angka perdarahan yang terjadi masih cukup tinggi walau telah menggunakan terapi yang adekuat. Hal ini dapat disebabkan oleh gangguan hemostatika alami tubuh. Kombinasi asam traneksamat dan *etamsylate* diduga dapat memberikan efek terapi

hemostatika yang signifikan pada perdarahan jenis operasi sedang. Pemeriksaan *bleeding time* sendiri masih cukup sering dilakukan terutama di rumah sakit yang belum memiliki alat pemeriksaan yang canggih dan cukup relevan untuk mengetahui risiko perdarahan dan status koagulasi pasien. Penelitian ini bertujuan membandingkan asam traneksamat, *etamsylate*, dan kombinasi keduanya dengan waktu perdarahan

Subjek dan Metode

Subjek penelitian adalah pasien yang dirawat di RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang menjalani operasi sedang mulai bulan Agustus–Oktober 2017 yang berusia 17–80 tahun dengan status fisik menurut *American Society of Anesthesiologist* (ASA) kelas I dan II. Pasien yang mendapatkan transfusi darah pre dan intraoperatif, memiliki tromboembolisme, koagulopati, kadar hemoglobin pre-operatif <10g/dL, memiliki penyakit hematologis atau penyakit ginjal, mengonsumsi obat-obatan antiplatelet atau antikoagulan, menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) dalam jangka waktu satu bulan sebelum operasi maupun jangka panjang, alergi terhadap obat-obatan anestesi, dan menolak menandatangani *informed consent* masuk ke dalam kriteria eksklusi penelitian. Penelitian ini merupakan uji klinis *pre-post test group design*.

Penentuan besar sampel disesuaikan dengan jenis penelitian yang dilakukan dan didapatkan besar sampel minimal adalah 11 subjek tiap kelompok. Penelitian ini terdiri dari 3 kelompok perlakuan, yaitu kelompok yang mendapatkan asam traneksamat 10 mg/kgBB, *etamsylate* 10 mg/kgBB, serta kombinasi asam traneksamat 10 mg/kgBB dan *etamsylate* 10 mg/kgBB. Perlakuan diberikan pada tiap-tiap kelompok 30 menit sebelum anestesi, kemudian dinilai perbedaan nilai waktu perdarahan pada 30 menit setelah operasi.⁴

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD dr. Moewardi Surakarta dan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, seluruh

pasien diberi penjelasan (*informed consent*) mengenai prosedur yang dijalankan pasien selama penelitian ini. Selanjutnya, secara acak pasien dibagi menjadi tiga kelompok

Sebelum dilakukan operasi dilakukan pencatatan keadaan umum pasien yang meliputi tanda vital, serta waktu perdarahan sebelum dan setelah operasi. Selain itu, juga dilakukan pencatatan kebutuhan transfusi. Karakteristik dasar subjek penelitian ini meliputi jenis kelamin, status *American Society of Anesthesiologist* (ASA), usia, berat badan, tinggi badan dan lama operasi. Sebelum dilakukan operasi dilakukan penilaian waktu perdarahan awal, selanjutnya subjek pada kelompok 1 diberikan asam traneksamat 10 mg/kgBB yang dilarutkan dalam 100 mL NaCl sebagai kontrol, kelompok 2 diberikan *etamsylate* 10 mg/kgBB yang dilarutkan dalam 100 mL NaCl, sedangkan kelompok 3 diberikan kombinasi asam traneksamat 10 mg/kgBB dan *etamsylate* 10 mg/kgBB, diberikan dalam 15 menit saat 30 menit sebelum dilakukan induksi anestesi.

Setelah operasi kemudian dilakukan pencatatan yang meliputi keadaan umum pasien, tanda vital, dan kebutuhan transfusi. Analisis data dilakukan dengan uji komparatif menggunakan ANOVA untuk data terdistribusi

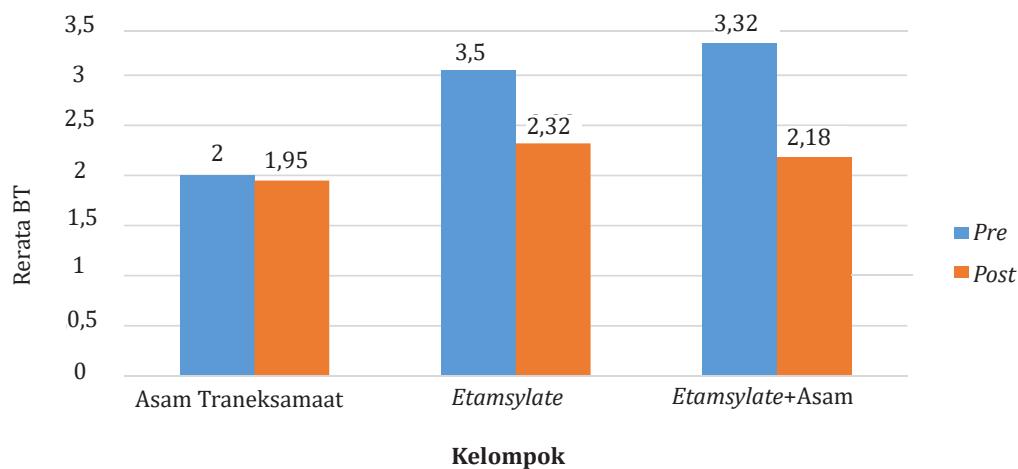
normal dan Uji Kruskal-Wallis untuk data terdistribusi tidak normal. Data yang didapatkan dilakukan analisis dengan program *statistical product and service solution* (SPSS) versi 17.0.

Hasil

Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, status ASA, usia, berat badan, tinggi badan, dan lama operasi tidak didapatkan perbedaan signifikan ($p>0,05$; Tabel 1).

Waktu perdarahan sebelum perlakuan maupu sudah perlakuan antara ketiga kelompok penelitian tidak didapatkan perbedaan signifikan ($p>0,05$; Tabel 2; Gambar 1).

Penurunan waktu *bleeding time* paling banyak didapatkan pada kelompok kombinasi *etamsylate*+ asam traneksamat, sedangkan penurunan waktu *bleeding time* paling sedikit adalah kelompok asam traneksamat akan tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan sehingga baik asam traneksamat, *etamsylate* dan kombinasi asam traneksamat dengan *etamsylate* memiliki efektivitas yang tidak berbeda signifikan ($p>0,05$; Tabel 2).



Gambar Diagram Batang Perubahan *Bleeding Time* antara Kelompok Penelitian Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok			Nilai P
	Asam Traneksamat (n=11)	<i>Etamsylate</i> (n=11)	<i>Etamsylate</i> + Asam Traneksamat (n=11)	
Jenis kelamin ^a				0,155
L	7	6	10	
P	4	5	1	
ASA ^a				0,632
I	3	4	2	
II	8	7	9	
Usia ^c (tahun)	37,27±19,44	37,00±18,72	51,73±12,59	0,092
Berat badan ^c (kg)	53,91±10,37	54,55±11,04	57,00±4,34	0,475
Tinggi badan ^c (cm)	164,18±5,98	163,91±7,34	162,91±4,21	0,890
Lama operasi ^b (menit)	90,91±30,89	106,36±32,95	89,55±5,08	0,295

Keterangan: a: Uji chi kuadrat (data kategorik nominal); f%; b: Uji ANOVA (data numerik berdistribusi normal); *mean*±SD; c Uji Kruskal Wallis (data numerik berdistribusi tidak normal); *mean*±SD; d: Signifikan jika P<0,05

Pembahasan

Karakteristik subjek penelitian antara ketiga kelompok berdasarkan jenis kelamin, status ASA, usia, berat badan, tinggi badan, dan lama operasi tidak didapatkan perbedaan bermakna (p>0,05) sehingga ketiga kelompok dianggap homogen dan layak dibandingkan. Waktu perdarahan antara ketiga kelompok penelitian sebelum perlakuan, sesudah perlakuan, dan selisih nilai sebelum dan sesudah perlakuan juga menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Penurunan waktu perdarahan paling banyak ditemukan pada kelompok kombinasi

etamsylate dan asam traneksamat, akan tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan sehingga baik asam traneksamat, *etamsylate*, serta kombinasi asam traneksamat dan *etamsylate* memiliki efektivitas yang tidak berbeda signifikan.

Hemostasis yang optimal terjadi bila pada operasi dilakukan kontrol sumber perdarahan dengan baik dan sistem koagulasi pasien bekerja secara efektif sehingga dapat menutup sumber perdarahan mikrovaskular. Pemilihan agen hemostatis yang baik diharapkan dapat memfasilitasi hemostasis intraoperatif dan selanjutnya dapat memperbaiki luaran pasien.¹ Banyak faktor yang memengaruhi etiologi

Tabel 2 Perbedaan *Bleeding Time* antara Kelompok Penelitian Sebelum dan Sesudah Perlakuan

BT (Satuan Menit)	Kelompok			Nilai P
	Asam Traneksamat	<i>Etamsylate</i>	<i>Etamsylate</i> + Asam Traneksamat	
Pre	2,00±0,63	3,05±2,08	3,32±1,86	0,211
Post	1,95±0,85	2,32±1,42	2,18±1,15	0,952
Selisih	-0,05±0,57	-0,73±1,95	-1,14±2,20	0,501

Keterangan: Uji Kruskal Wallis (data numerik berdistribusi tidak normal); *mean*±SD Signifikan jika P<0,5

perdarahan; salah satu yang terpenting adalah kerusakan platelet, korpuskulum eritrosit, dan komponen darah lainnya.

Tujuan utama penggunaan asam traneksamat adalah mengurangi kebutuhan transfusi dan perdarahan perioperatif pada operasi kardiak maupun non-kardiak. Asam traneksamat sebagai hemostatika bekerja secara kompetitif menghambat aktivasi plasminogen, sedangkan pada konsentrasi tinggi asam traneksamat bekerja tidak secara kompetitif menghambat urokinase yang mendorong proses pembentukan fibrin dalam mengurangi perdarahan. Selain menghambat urokinase dan plasminogen, asam traneksamat juga meningkatkan stabilitas benang fibrin sehingga dapat mengurangi perdarahan.⁵

Hasil penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya tentang efek asam traneksamat pada waktu perdarahan dan hemostasis yang memberikan hasil tidak signifikan, namun hasil penelitian lain menyatakan terjadi pemendekan waktu perdarahan pada pasien dengan kelainan ginjal kronis yang diberikan asam traneksamat.

Etamsylate memiliki mekanisme yang unik untuk mempertahankan stabilitas platelet dan menjaga integritas serta fungsinya.⁶ Mekanisme kerja *etamsylate* dalam mengontrol perdarahan belum diketahui secara pasti, namun *etamsylate* menunjukkan peningkatan resistensi kapiler dan adhesivitas platelet. Paling tidak *etamsylate* memiliki 5 mekanisme farmakodinamik dalam menghentikan perdarahan, yakni pengaruhnya pada aliran darah, resistensi kapiler, mekanisme pada metabolisme siklooksigenase (COX), *cell adhesive protein*, dan agregasi platelet.⁷

Kombinasi asam traneksamat dan *etamsylate* menunjukkan sinergisitas yang baik dalam bentuk tablet maupun injeksi pada pasien dengan *cardiopulmonary bypass* dalam mengontrol perdarahan pascaoperatif. Hasil akhir kombinasi sinergis ini memberikan keuntungan untuk meminimalkan kerusakan platelet. Hal ini terjadi karena *etamsylate* secara spesifik mengurangi perdarahan mikrovaskular, sedangkan asam traneksamat mencegah lisis pada klot.⁸

Hasil penelitian ini mendukung penelitian lain tentang pemendekan waktu perdarahan yang bermakna jika *etamsylate* dikombinasi dengan desmopresin, namun tidak signifikan jika diberikan *etamsylate* saja. Selain kombinasi *etamsylate* dengan desmopresin, kombinasi desmopresin dan asam traneksamat juga menghasilkan interaksi yang menguntungkan sehingga mengurangi volume perdarahan dan transfusi.⁹

Waktu perdarahan yang tidak memendek pada penelitian ini dapat disebabkan oleh pasien tidak memiliki gangguan koagulasi sebelumnya dengan waktu perdarahan sebelum tindakan yang normal dan pemberian obat yang hanya diberikan di awal. Selain itu, durasi operasi juga dapat memengaruhi. Durasi operasi yang lebih lama membuat efektivitas obat semakin berkurang. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa jenis operasi juga memengaruhi efektivitas penggunaan asam traneksamat. Menurut penelitian lainnya dinyatakan bahwa penggunaan asam traneksamat pada perdarahan gastrointestinal atas dengan kasus penyakit hepar tidak memperpendek waktu perdarahan secara signifikan jika dibanding dengan plasebo dan tidak ada perbedaan efek samping.^{10,11}

Penggunaan asam traneksamat pada kasus operasi tonsilektomi, trauma, dan *arthroplasty* menunjukkan penurunan volume dan jangka waktu perdarahan. Selain itu, besarnya dosis yang digunakan dapat menyebabkan perbedaan efek maupun efek samping pada pasien yang menjalani operasi. Sebuah penelitian tentang tata laksana prosedur invasif pada pasien dengan kelainan perdarahan dan atau trombositopenia menyatakan bahwa pengaturan dosis harus dilakukan berdasarkan perhitungan konsentrat platelet, rekombinan faktor VII aktif, desmopresin, antifibrolitik, aprotonin, dan agen hemostatik lokal.¹²⁻¹⁵

Selain itu, besarnya dosis yang digunakan dapat menyebabkan perbedaan efek maupun efek samping pada pasien yang menjalani operasi. Asam traneksamat memiliki T_{1/2} selama 1–2 jam, sedangkan *ethamsylate* memiliki T_{1/2} selama 2 jam. Secara teoretis, pemberian dosis 10 mg/kgBB sebelum

insisi sudah dapat memberikan efek terapi, namun pada kenyataannya hanya terdapat satu penelitian yang menunjukkan penurunan perdarahan perioperatif.¹⁶ Sebuah penelitian pada operasi artroplasti untuk membandingkan penggunaan asam traneksamat dengan plasebo dilaksanakan selama 6 jam dengan pemberian asam traneksamat 10 mg/kgBB bolus intravena dilanjutkan dengan infus kontinu 1 mg/kgBB/jam menjadi alasan mengapa tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok percobaan karena dosis yang berbeda di dalam darah.¹⁷ Pada penelitian ini dosis yang digunakan cenderung kecil dan perbedaan waktu paruh antara asam traneksamat dan *ethamsylate* juga dapat memengaruhi efektivitas obat.

Pada penelitian ini tidak didapatkan efek samping asam traneksamat maupun *etamsylate* seperti reaksi alergi, emboli paru, *deep vein thrombosis*, infark miokardium dan kejang. Efek samping tidak timbul dapat diakibatkan dosis yang diberikan relatif kecil dan waktu pemberian yang panjang dan tidak berulang.

Simpulan

Kombinasi *etamsylate* dan asam traneksamat yang bekerja melalui jalur yang berbeda tidak meningkatkan keberhasilan reduksi waktu perdarahan pascaoperasi sedang dibanding dengan terapi asam traneksamat saja.

Daftar Pustaka

1. Boucher BA, Hannon TJ. Blood management: a primer for clinicians. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2007;27(10):1394–411.
2. Kumsar Ş, Dirim A, Toksöz S, Sağlam HS, Adsan Ö. Tranexamic acid decreases blood loss during transurethral resection of the prostate (TUR-P). *Cent Eur J Urol.* 2011;64(3):156.
3. Kovacs L, Annus J. Effectiveness of *etamsylate* in intrauterine-device menorrhagia. *Gynecol Obstet Invest.* 1978;9(4):161–5.
4. Sopiudin DM. Statistik kedokteran dan kesehatan: deskriptif, bivariat, dan multivariat dilengkapi aplikasi dengan menggunakan SPSS. Jakarta: Penerbit Salemba Medica;2013.
5. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med.* 1998;339(4):245–53.
6. Nachman RL, Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. *N Engl J Med.* 2008;359(12):1261–70.
7. Garay RP, Chiavaroli C, Hannaert P. Therapeutic efficacy and mechanism of action of *ethamsylate*, a long-standing hemostatic agent. *Am J Ther.* 2006;13(3):236–47.
8. Pabinger I, Fries D, Schöchl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(9–10):303–16.
9. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e3054.
10. Marti-Carvajal AJ, Pérez-Requejo JL. Antifibrinolytic amino acids for acquired coagulation disorders in patients with liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD006007.
11. Prutsky G, Domecq JP, Salazar CA, Accinelli R. Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD008711.
12. Albirmawy OA, Saafan ME, Shehata EM, Basuni AS, Eldaba AA. Topical application of tranexamic acid after adenoidectomy: a double-blind, prospective, randomized, controlled study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(7):1139–42.
13. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, Danninger T, Mazumdar M, Opperer M, dkk. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ.* 2014;349:g4829.

14. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, dkk. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23–32
15. Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M, De Candia E, Mariani G, Molinari AC, et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res*. 2009;124(5):e13–8.
16. Ekbäck G, Axelsson K, Ryttberg L, Edlund B, Kjellberg J, Weckström J, dkk. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery. *Anesth Analg*. 2000;91(5):1124–30.
17. Husted H, Blønd L, Sonne-Holm S, Holm G, Jacobsen T, Gebuhr P. Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusions in primary total hip arthroplasty a prospective randomized double-blind study in 40 patients. *Acta Orthop Scand*. 2003;74(6):665–9.