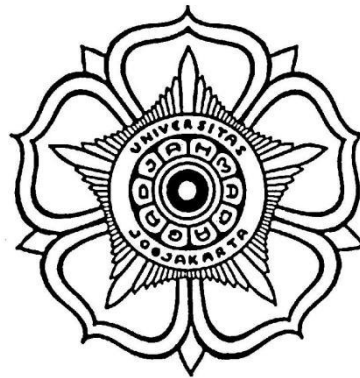


**NILAI PREDIKSI MODEL PENILAIAN RISIKO
TROMBOSIS VENA DALAM *PADUA PREDICTION SCORE***

TESIS

Penelitian untuk Memenuhi Sebagian Dari Persyaratan Mendapatkan
Keahlian di Bidang Ilmu Penyakit Dalam



Diajukan oleh:

Iswandi Darwis

13/357159/PKU/140879

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS GADJAH MADA
YOGYAKARTA
2017**

KATA PENGANTAR

Kami panjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT, sebab hanya berkat rahmat dan bimbingan-Nya, kami dapat menyelesaikan penulisan tesis dengan judul “Uji Diagnostik Model Penilaian Risiko Trombosis Vena Dalam dengan *Padua Prediction Score*”. Penyusunan tesis ini merupakan salah satu syarat mencapai gelar keahlian dalam bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Dengan selesainya penyusunan tesis ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

1. Prof. DR. dr. Nyoman Kertia, SpPD-KR selaku Kepala Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/ RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang telah memberikan arahan dan bimbingan selama pendidikan.
2. dr. Deddy Nur Wachid A, M.Kes., SpPD-KR sebagai Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/ RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta untuk pembimbingan dan penerapan kedisiplinan dalam proses pendidikan.
3. dr. Johan Kurnianda, Sp.PD-KHOM selaku pembimbing I tesis atas kesediaan waktu untuk membimbing penyusunan tesis mengenai materi Hematologi dan Onkologi Medik
4. dr. Mardiah Suci Hardianti, PhD, Sp.PD-KHOM selaku pembimbing II tesis atas kesediaan waktu membimbing tesis mengenai metode penelitian
5. dr. Heni Retnowulan, M.Kes, Sp.PD-KP selaku ibu asuh yang telah membimbing dan memberikan motivasi untuk terus berusaha dan belajar selama pendidikan.
6. Kepala-kepala Divisi dan para staf akademik Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UGM/RSUP Dr. Sardjito yang dengan penuh kesabaran, ketulusan dan keikhlasan dalam memberikan pendidikan dan bimbingan selama pendidikan.
7. Istri, dr. Rinavi Adrin dan keluarga tercinta atas segala doa, pengertian, kasih sayang, dan dukungan yang tak terhingga sehingga saya dapat menyelesaikan seluruh rangkaian proses pendidikan ini dengan baik.
8. Segenap asisten penelitian Divisi Hematologi dan Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UGM RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.
9. Seluruh staf penelitian dan petugas Instalasi Rawat Inap I dan Rawat Jalan serta *International Cancer Centre* “Tulip” yang membantu dalam terlaksananya penelitian ini.
10. Direksi RSUP Dr. Sardjito, seluruh staf dan perawat terutama di bangsal dan poli Penyakit Dalam yang telah banyak membantu selama proses pendidikan
11. Teman-teman Residen Ilmu Penyakit Dalam angkatan Juli 2013 dan seluruh rekan Residen Ilmu Penyakit Dalam yang telah membantu penulis selama penelitian dan proses pendidikan.
12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu seluruh proses penyusunan tesis ini.

Penulis menyadari bahwa dalam tulisan ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu saran dan kritik untuk penyempurnaan sangat kami harapkan dan semoga tulisan ini bermanfaat bagi kita semua.

Akhir kata, semoga Allah SWT memberikan rahmat serta berkah kepada kita semua.

Yogyakarta, 2017
Hormat saya,

Iswandi Darwis

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	I
DAFTAR GAMBAR.....	III
DAFTAR TABEL.....	IV
DAFTAR LAMPIRAN.....	V
DAFTAR SINGKATAN.....	VI
ABSTRAK.....	VII
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Pertanyaan Penelitian.....	5
D. Tujuan Penelitian.....	5
E. Manfaat Penelitian.....	5
F. Keaslian Penelitian.....	6
G. Batasan Penelitian.....	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	9
A. Trombosis Vena Dalam	9
B. Diagnosis Trombosis Vena Dalam.....	17
C. Model Penilaian Risiko TVD pada Pasien Rawat Inap.....	22
D. Kerangka Penelitian.....	27
E. Hipotesis.....	29
BAB III. METODE PENELITIAN	30
A. Desain Penelitian	30
B. Waktu dan Tempat Penelitian.....	30
C. Populasi Penelitian.....	30
D. Subyek Penelitian	31
E. Alur Penelitian	32
F. Definisi Operasional	34
G. Besar Sampel Penelitian	37

H. Cara Pengambilan Sampel.....	38
I .Analisis Data.....	39
J. Pertimbangan Etik dan Izin Penelitiant.....	39
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	40
A.Hasil Penelitian.....	40
B. Pembahasan	49
BAB V. PENUTUP.....	54
A.Simpulan.....	54
B. Saran.....	54

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kaskade pembekuan darah.....	15
Gambar 2. Kerangka teori penelitian	27
Gambar 3. Kerangka konsep penelitian.....	28
Gambar 4. Alur penelitian.....	33
Gambar 5. Proses penelitian	41
Gambar 6. Kurva <i>kaplan-meier</i> jumlah skor padua dan hari terbentuk TVD.....	48
Gambar 7. <i>Scatter plot</i> hubungan jumlah skor padua dengan percepatan TVDi..	48

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar Penelitian model penilaian risiko untuk mengidentifikasi risiko kejadian tromboemboli vena di rumah sakit.....	6
Tabel 2. Faktor-faktor koagulasi.....	14
Tabel 3. Model klinis pretes probabilitas dugaan TVD dari <i>Wells</i> (modifikasi)...	19
Tabel 4. Model penilaian risiko TVD <i>Padua Prediction Score</i>	24
Tabel 5. Model penilaian risiko TVD <i>Caprini</i>	26
Tabel 6. Karakteristik dasar subyek penelitian.....	43
Tabel 7. Uji diagnostik.....	44
Tabel 8. Trombosis vena dalam berdasarkan komponen penilaian padua.....	45
Tabel 9. Kejadian trombosis vena dalam selama observasi.....	47

DAFTAR SINGKATAN

- AGD : Analisa Gas Darah
IMA : Infark miokard akut
IMT : indeks massa tubuh
MRI : *Magnetic Resonance Imaging*
NDN : Nilai duga negatif
NDP : Nilai duga positif
PE : Pulmonary embolisme
RAM : *Risk Assesment Model*
RKN : Rasio kemungkinan negatif
RKP : Rasio kemungkinan positif
TEV : tromboemboli vena
TVD : Trombosis vena dalam
USG : Ultrasonografi

ABSTRAK

NILAI PREDIKSI MODEL PENILAIAN RISIKO TROMBOSIS VENA DALAM *PADUA PREDICTION SCORE*

Oleh

Iswandi Darwis¹, Johan Kurnianda², Mardiah Suci Hardianti²

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam

²Staf Divisi Hematologi Onkologi Medik

Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UGM

Latar belakang. Trombosis vena dalam merupakan penyakit penyebab kematian ketiga pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Oleh karena itu, direkomendasikan dilakukan penilaian risiko terjadinya TVD. *Padua Prediction Score* merupakan model untuk menilai risiko kejadian TVD pada pasien rawat inap. Penelitian ini bertujuan untuk menilai sensitivitas, spesifitas, akurasi dan nilai duga model penilaian risiko *Padua Prediction Score* untuk diagnosis TVD di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Metode penelitian. Penelitian ini merupakan uji diagnostik dari *Padua Prediction Score* untuk menilai risiko terjadinya TVD pada pasien dewasa di instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang dilaksanakan pada bulan Oktober 2015 sampai dengan September 2017. Subyek penelitian ini adalah pasien dengan faktor risiko TVD dan belum terdapat tanda klinis TVD selama perawatan lebih dari 3 hari. Uji diagnostik bertujuan menentukan nilai sensitivitas, spesifisitas, akurasi, nilai duga positif, nilai duga negatif.

Hasil Penelitian. Selama 24 bulan penelitian terdapat 230 subyek dengan risiko tinggi 146 subyek dan risiko rendah 84 subyek. Pada akhir penelitian terdapat 133 subyek yang menyelesaikan proses penelitian dengan subyek risiko tinggi sebanyak 75 orang dan risiko rendah 58 orang. Nilai sensitivitas 90%; spesifisitas 46,34%; akurasi 49,62%; nilai duga positif 12% dan nilai duga negatif 98,28%. Terdapat korelasi antara jumlah skor padua dengan percepatan kejadian TVD ($r = -0,345$ dan $p\text{-value} = 0,001$). Subyek dengan risiko tinggi memiliki risiko terjadi TVD dikemudian hari lebih tinggi 7 kali.

Simpulan. *Padua prediction score* mempunyai nilai prediksi yang baik dalam memperkirakan kejadian TVD dengan sensitivitas 90%; spesifisitas 46,34%; akurasi 49,62%; nilai duga positif 12% dan nilai duga negatif 98,28%

Kata Kunci. Trombosis vena dalam, *Padua prediction score*

PREDICTION VALUE OF RISK ASSESSMENT MODEL DEEP VEIN THROMBOSIS WITH PADUA PREDICTION SCORE

By

Iswandi Darwis¹, Johan Kurnianda², Mardiah Suci Hardianti²

¹Study Programme of Internal Medicine

²Staf in Division of Hematology and Medical Oncology

Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University

Introduction. Deep venous thrombosis is the third leading cause of death in hospitalized patients. Therefore, it is recommended to do a risk assessment of the occurrence of TVD. Padua Prediction Score is a model for assessing the risk of TVD events in hospitalized patients. This study aims to assess the sensitivity, specificity, accuracy and predictability of the risk assessment model of Padua Prediction Score for the diagnosis of TVD in Dr. Sardjito Yogyakarta.

Methods. This study is a diagnostic test from Padua Prediction Score to assess the risk of TVD in adult patients at inpatient installations. Sardjito Yogyakarta conducted in October 2015 until September 2017. The subjects of this study were patients with risk factors of TVD and there has been no clinical TVD marks during treatment over 3 days. Diagnostic tests aim to determine the value of sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, negative predictive value.

Result. During the 24 months of the study there were 230 subjects with a high risk of 146 subjects and a low risk of 84 subjects. At the end of the study there were 133 subjects who completed the research process with high risk subjects as many as 75 people and low risk 58 people. 90% sensitivity value; specificity 46.34%; accuracy 49.62%; a positive predictive value of 12% and a negative predictive value of 98.28%. There is a correlation between the number of score padua with acceleration of TVD events ($r = -0.345$ and $p\text{-value} = 0.001$). Subjects with a high risk of having a risk of developing TVD later is 7 times higher.

Conclusion. Padua prediction score has good predictive value in estimating TVD incidence with 90% sensitivity; specificity 46.34%; accuracy 49.62%; a positive predictive value of 12% and a negative predictive value of 98.28%

Keywords. Deep vein thrombosis, Padua prediction score

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit tromboemboli vena (TEV) termasuk didalamnya trombosis vena dalam (TVD)/*Deep Vein Thrombosis* (DVT) dan *pulmonary embolism* (PE) merupakan penyakit yang dapat menimbulkan komplikasi serius dan fatal pada pasien yang dirawat maupun dilakukan tindakan operasi (Kahn *et al*, 2013). Penyakit TEV akan menimbulkan kematian bila tidak ditangani dengan baik dan merupakan penyebab kematian ketiga pada pasien yang dirawat di rumah sakit (Zhou *et al*, 2013). Trombosis vena dalam merupakan salah satu penyakit tromboemboli vena dengan insidensi 67 per 100.000 (0,07%) populasi umum yang menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas serta biaya perawatan pasien (Fennerty, 2006). Diagnosis dan terapi TVD yang kurang tepat akan berakibat kematian yang umumnya disebabkan karena emboli paru (NICE, 2012)

Trombosis vena dalam merupakan kelainan kardiovaskuler tersering nomor tiga setelah penyakit arteri koroner dan stroke (Patterson, 2011). Trombosis vena dalam terjadi pada kurang lebih 0,1% orang per tahun insidensinya meningkat 30 kali lipat dibandingkan 10 tahun yang lalu. Insidensi TVD di Eropa dan Amerika Serikat kurang lebih 50 per 100.000 populasi per tahun (JSC Guideline, 2011; Bick, 2003). Pada negara berkembang insidensi TVD diperkirakan 1:1000 orang dengan manifestasi terbanyak pada bagian ekstremitas (Tovey and Wyatt, 2003). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Wulansih (2012), frekuensi TVD di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta sebanyak 56% dari keseluruhan pasien yang diduga TVD dengan prevalensi pasien

rawat inap bangsal penyakit dalam pada tahun 2012 dengan TVD sebanyak 62% dan pasien rawat jalan sebanyak 44%.

Etiologi TVD sampai saat ini masih belum diketahui dengan pasti. Berdasarkan trias Virchow, TVD dapat terjadi disebabkan oleh 3 faktor yakni adanya disfungsi endotel pembuluh darah, hiperkoagabilitas dan gangguan aliran darah vena (JCS Guidelines, 2011; Bailey *et al*, 2009; Hirsch and Hoak, 2009). Menurut Pop *et al* (2004), TVD terjadi ketika adanya ketidakseimbangan antara proses hemostasis dan koagulasi. Hal ini mungkin berhubungan dengan beberapa faktor yang saling berkaitan dan memegang peranan penting dalam proses pembentukan trombus pada vena yakni intrinsik (trombofilia), bawaan (obesitas, kanker, pengobatan) dan ekstrinsik (immobilisasi pada pasien yang dirawat). Faktor risiko TVD antara lain faktor demografi atau lingkungan (usia tua, imobilitas yang lama) kelainan patologi (trauma, hiperkoagabilitas kongenital, sindrom antifosfolipid, obesitas, riwayat tromboemboli vena, keganasan), kehamilan, tindakan bedah, obat-obatan (kontrasepsi hormonal, kortikosteroid) (JSC Guidelines, 2011; Goldhaber, 2010; Sousou and Khorana, 2009, Bailey *et al*, 2009)

Diagnosis TVD ditegakkan berdasarkan anamnesis, gejala dan tanda yang ditemukan pada pemeriksaan fisik serta ditemukan faktor risiko (Bates and Ginsberg, 2004). Tanda dan gejala TVD antara lain edema, nyeri dan perubahan warna kulit (JSC Guideline, 2011). *Wells Score* merupakan skor yang digunakan untuk stratifikasi (*clinical probability*) menjadi kelompok risiko ringan, sedang atau tinggi (JSC Guideline, 2011; Hirsh and Lee, 2004). Pada pasien yang tergolong risiko ringan maka pasien dilakukan pemeriksaan D-Dimer sedangkan bila pasien tergolong risiko sedang

dan tinggi maka pemeriksaan ultrasonografi (USG) Doppler. Diagnosis TVD ditegakkan dengan melakukan pemeriksaan venografi yang merupakan standar baku emas namun pemeriksaan ini invasif dan membutuhkan biaya lebih mahal (Tovey and Wyatt, 2003). Selain itu pula pemeriksaan venografi kurang sensitif pada pemeriksaan TVD daerah pelvis dan pada pemeriksaan ini menggunakan kontras yang akan menimbulkan reaksi alergi, nefrotoksisitas, nekrosis kulit dan TVD iatrogenik (Kelly *et al*, 2001). Pemeriksaan yang rutin dilakukan adalah USG doppler. Pemeriksaan ini tidak invasif serta memiliki sensitifitas 97% dan spesifisitas 94% bila dibandingkan dengan pemeriksaan standar baku emas (Zierler, 2004).

Model penilaian klinis pretes probabilitas dugaan TVD dengan menggunakan *Wells Score* dalam praktik klinis di rumah sakit sudah menjadi pemeriksaan rutin pada pasien yang diduga menderita TVD. Pasien yang sudah terdiagnosis TVD diberikan terapi antikoagulan, namun menurut penelitian Hirsh and Hoak (1996), angka kematian akibat emboli paru pada pasien TVD yang mendapatkan terapi antikoagulan di rumah sakit sebesar 20% sehingga penilaian risiko terjadinya TVD pada pasien yang belum terdiagnosis sangat penting agar tindakan pencegahan TVD dapat dilakukan secara dini.

Model penilaian risiko untuk memprediksi terjadinya tromboemboli vena secara dini pada pasien yang dirawat di rumah sakit, merupakan alat bantu yang sangat berguna untuk menurunkan angka kejadian tromboemboli setelah diberikan tromboprolifaksis. *The Padua Prediction Score* merupakan salah satu model penilaian risiko kejadian tromboemboli yang sudah dilaksanakan penelitiannya oleh Barbar *et al* (2010), pada tahun 2007-2008 dengan hasil penurunan kejadian tromboemboli pada pasien yang sebelumnya diklasifikasikan menjadi risiko rendah dan tinggi pada pasien

yang belum terdiagnosis TVD serta mendapatkan tromboprofilaksis antikoagulan. Pada penelitian tersebut juga didapatkan bahwa pasien dengan faktor risiko TVD lebih banyak akan berisiko lebih cepat terjadi TVD. Menurut Jaffer *et al* (2008), pemberian tromboprofilaksis efektif menurunkan TVD pada pasien yang dirawat di rumah sakit yang dilakukan evaluasi selama 28 hari setelah pasien diberikan tromboprofilaksis.

Penelitian model penilaian risiko dengan menggunakan *Padua Prediction Score* untuk memprediksi terjadinya TVD sampai saat ini belum pernah diuji nilai sensitivitas, spesifisitas dan akurasi sebagai alat bantu untuk mengklasifikasikan pasien yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta berdasarkan risiko rendah atau tinggi akan terdiagnosis TVD selama perawatan.

B. Rumusan Masalah

Trombosis vena dalam merupakan penyakit menyebabkan kematian ketiga pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Berdasarkan hal tersebut, pasien yang dirawat di rumah sakit dengan kemungkinan akan terjadi TVD selama perawatan sebaiknya dilakukan penilaian risiko terjadinya TVD di rumah sakit. Model penilaian risiko dengan menggunakan *Padua Prediction Score* merupakan model untuk menilai risiko kejadian TVD pada pasien rawat inap di rumah sakit terbukti dapat menurunkan angka kejadian TVD yang diberikan tromboprofilaksis. *Padua Prediction Score* sampai saat ini belum diketahui nilai akurasi, sensitivitas dan spesifisitas sebagai alat bantu untuk mengklasifikasikan pasien yang dirawat di rumah sakit berdasarkan risiko rendah atau tinggi akan terdiagnosis TVD selama perawatan.

C. Pertanyaan Penelitian

Apakah model penilaian risiko *Padua Prediction Score* memiliki sensitivitas, spesifitas, akurasi dan nilai duga yang baik untuk memprediksi kejadian TVD?

D. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menilai akurasi, sensitivitas, spesifitas dan nilai duga model penilaian risiko *Padua Prediction Score* untuk memprediksi TVD

E. Manfaat Penelitian

- a. Bagi penderita : mendapatkan informasi mengenai TVD dan mengetahui risiko terdiagnosis TVD sehingga pasien dapat terdiagnosis lebih dini dan terapi pasien dapat dilakukan dengan baik
- b. Bagi klinisi: dapat dijadikan bahan rujukan dalam melakukan penilaian risiko TVD dengan menggunakan *Padua Prediction Score* sehingga penanganan pasien lebih baik
- c. Bagi peneliti: menambah pengetahuan dalam mendiagnosis kemungkinan kejadian TVD pada pasien rawat inap dengan menggunakan model penilaian risiko *Padua Prediction Score*
- d. Bagi ilmu pengetahuan: menjadi salah satu referensi dan rujukan dalam memberikan penilaian risiko kejadian TVD pada pasien perawatan di RS dan sebagai panduan klinisi dalam pemberian profilaksis untuk mencegah kejadian TVD
- e. Bagi institusi : dapat dijadikan salah satu skoring untuk menilai kejadian TVD sehingga penggunaan antikoagulan di RS dapat tepat guna sehingga pembiayaan pengobatan pasien lebih menurun

F. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang uji diagnostik *Padua Prediction Score* untuk menilai risiko terdiagnosis TVD pada pasien di rumah sakit sejauh penelusuran kepustakaan yang peneliti lakukan belum pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian mengenai penilaian resiko untuk mengidentifikasi risiko kejadian TVD pernah dilakukan namun tidak menilai akurasi, sensitivitas, spesifitas dan nilai duganya.

Tabel 1. Daftar Penelitian model penilaian risiko untuk mengidentifikasi risiko kejadian tromboemboli vena di rumah sakit

No	Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1	Barbar <i>et al</i> (2010)	<i>A Risk Assesment Model (RAM) for The Identification of Hospitalized Medical Patient at Risk for Venous thromboembolism : The Padua Prediction Score</i>	<i>Cohort study</i>	Penilaian risiko kejadian tromboemboli dengan menggunakan <i>Padua Prediction Score</i> dapat membedakan pasien dengan risiko rendah dan risiko tinggi kejadian tromboemboli dan pemberian tromboprolifaksis selama perawatan di rumah sakit akan memberikan manfaat pencegahan kejadian tromboemboli (RR 38,9; 95% CI 4,1-251)
2	Zout <i>et al</i> (2013)	<i>Validation of a Venous Tromboembolism Risk Assesment Model in Hospitalized Chinese Patients</i>	<i>Case-Control Study</i>	Caprini RAM dapat digunakan untuk stratifikasi pasien dengan risiko kejadian tromboemboli vena rendah dan tinggi tergantung dari faktor risiko masing-masing individual.

G. Batasan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian uji diagnostik yakni suatu uji untuk menentukan keadaan sebenarnya dari suatu alat diagnosis. Uji diagnosis terhadap suatu cara atau metode akan bermanfaat bila dilakukan dengan metodologi yang baik dan

dibandingkan dengan standar baku emas yang telah diakui (Sastroasmoro dan Ismael, 2010)

Akurasi menunjukkan tingkat kedekatan atau penyimpangan pengukuran dari nilai sebenarnya yang diuji dengan standar baku emas. Akurasi merupakan proporsi hasil yang benar (baik positif benar dan negatif benar) dalam populasi. Rumus akurasi dari tabel $2 \times 2 = (\text{positif benar} + \text{negatif benar}) / (\text{positif benar} + \text{positif salah} + \text{negatif salah} + \text{negatif benar})$ (Dahlan, 2009).

Sensitifitas suatu tes diagnostik adalah proporsi hasil tes positif pada kelompok subyek yang sakit dengan hasil uji diagnostik positif (positif benar) dibandingkan seluruh obyek yang sakit (positif benar+negatif salah) atau kemungkinan bahwa hasil uji diagnostik positif bila dilakukan pada sekelompok subyek yang sakit. Spesifisitas adalah proporsi subyek yang sehat dengan hasil uji diagnostik negatif (negatif benar) dibandingkan dengan seluruh subyek yang tidak sakit (negatif benar + positif salah) atau kemungkinan hasil uji diagnostik akan negatif bila dilakukan pada sekelompok subyek sehat (Sastroasmoro dan Ismael, 2010; Dahlan, 2009).

Nilai duga positif adalah probabilitas seseorang menderita penyakit bila hasil uji diagnostiknya positif. Nilai duga negatif adalah probabilitas seseorang tidak menderita penyakit bila hasil ujinya negatif. Rasio kemungkinan positif merupakan perbandingan antara proporsi subyek yang sakit yang memberikan hasil uji positif dengan proporsi subyek yang sehat yang memberikan hasil uji positif. Rasio kemungkinan negatif adalah perbandingan antara proporsi subyek yang sakit yang memberikan hasil uji negatif dengan subyek sehat yang memberikan hasil uji negatif (Sastroasmoro dan Ismael, 2010; Dahlan, 2009).

Standar baku emas adalah pemeriksaan yang dijadikan sebagai rujukan akhir untuk menentukan apakah pasien menderita suatu penyakit atau tidak. Bila hasil pemeriksaan adalah positif, maka kita menerima bahwa hasil pemeriksaan positif. Bila hasil pemeriksaan negatif, maka kita menerima bahwa hasil pemeriksaan adalah negatif (Dahlan, 2009).

BAB II **TINJAUAN PUSTAKA**

A. Trombosis Vena Dalam

1. Definisi

Trombosis adalah terbentuknya bekuan darah dalam pembuluh darah. Trombus atau bekuan darah ini dapat terbentuk pada vena, arteri, jantung atau mikrosirkulasi dan menyebabkan komplikasi akibat obstruksi atau emboli (Sukrisman, 2009). Trombosis vena dalam adalah pembentukan bekuan darah pada lumen vena dalam yang diikuti oleh reaksi inflamasi dinding pembuluh darah dan jaringan perivena (Wakefield, 2008).

2. Epidemiologi

Tromboemboli vena merupakan masalah kesehatan secara umum yang terjadi akibat komplikasi dari penyakit lain atau prosedur tindakan (Lopez *et al*, 2004). Tromboemboli vena terdiri dari trombosis vena dalam dan emboli paru dengan insidensi sekitar 1 per 1000 populasi dewasa. Angka ini sedikit lebih tinggi pada pria daripada wanita. Sekitar dua pertiga merupakan episode yang bermanifestasi TVD dan satu pertiga bermanifestasi sebagai emboli paru. Kematian yang terjadi dalam satu bulan dan satu episode adalah sekitar 6% disebabkan oleh TVD dan 10% emboli paru (Cushman, 2007)

Trombosis vena dalam mempunyai insidensi 67 per 100.000 populasi umum. Meskipun telah mendapatkan terapi adekuat, TVD dapat mengakibatkan komplikasi jangka panjang seperti sindroma tromboflebitis (40%) dan hipertensi tromboemboli pulmoner kronik (4%). Terapi antikoagulan menurunkan risiko berulangnya trombosis dan meningkatkan risiko perdarahan mayor (Scarvelis dan Wells, 2006)

3. Faktor Risiko

Risiko utama faktor trombosis meliputi karakteristik endogen seperti obesitas dan faktor genetik serta faktor pencetus seperti operasi, imobilisasi dan kehamilan. Faktor risiko TVD meliputi faktor risiko yang dapat dimodifikasi, temporer dan yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi obesitas dan peningkatan kadar homosistein serum. Faktor risiko temporer meliputi perawatan dirumah sakit, trauma, pembedahan, imobilisasi, kanker dan perjalanan dalam waktu lama. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia lanjut dan faktor genetik (Cushman, 2007).

Trombosis vena cenderung terjadi akibat efek genetik, faktor lingkungan dan faktor endogen yang terjadi secara bersamaan. Faktor risiko yang paling sering terjadi pada TVD adalah perawatan di rumah sakit sekitar 52%, kanker 48% dan pembedahan 42%. Potensi trauma relatif lebih rendah pada kasus TVD yaitu 6% dari kasus TVD (Cushman, 2007).

Berdasarkan trias Virchow, TVD terjadi karena adanya trauma langsung pada pembuluh darah, hiperkoagulabilitas dan terjadinya stasis darah. Menurut Lopez *et al* (2004) dan Cushman (2008) penyakit-penyakit dan kondisi yang menyebabkan terjadinya TVD berdasarkan faktor-faktor tersebut adalah:

1. Trauma langsung pada pembuluh darah
 - a. Kemoterapi
 - b. Hiperhomosisteinemia
 - c. Vaskulitis
 - d. Sindrom antifosfolipid
 - e. Kateter intravaskuler
 - f. Trauma
 - g. Operasi
 - h. Merokok
 - i. Rematik akut

2. Hiperkoagulabilitas

Genetik

- a. Meningkatkan koagulan: mutasi protrombin G20210A
- b. Menurunkan antikoagulan: defisiensi antitrombin, defisiensi protein C, S dan faktor V Leiden

Didapat

- a. Kanker
 - b. Hiperhomosisteinemia
 - c. Terapi sulih hormon
 - d. Obat kontrasepsi oral
 - e. Kehamilan
 - f. Sindroma nefrotik
 - g. Sindroma antifosfolipid
 - h. Peningkatan kadar faktor pembekuan
 - i. Gagal jantung kongestif
 - j. Infeksi sistemik
 - k. Pemberian faktor pembekuan eksogen (r VIIa dan r VIII),
 - l. Kehilangan antikoagulan akut (pemberian warfarin tanpa heparin)
- ## 3. Stasis darah
- a. Usia lanjut
 - b. Obesitas
 - c. Diabetes mellitus
 - d. Imobilisasi
 - e. Gaya hidup bermalas-malasan
 - f. Perawatan di rumah sakit
 - g. Kehamilan
 - h. Paralisis ekstremitas/tungkai dan lengan
 - i. Stroke akut
 - j. Gagal jantung
 - k. Perjalanan darat maupun penerbangan jarak jauh
 - l. Kompresi vena misalnya akibat pembesaran nodus limfatikus

Trauma sebagai faktor risiko tergantung pada tipe operasi dan karakteristik pasien. Imobilisasi meningkatkan risiko trombosis berhubungan dengan aliran darah yang stasis pada sistem vena. Bentuk imobilisasi minor setelah pembedahan minor atau terluka dihubungkan dengan risiko trombosis. Kanker meningkatkan risiko 5-6 kali terjadinya TEV, kanker tulang, ovarium, otak, pankreas dan limfoma dihubungkan dengan insidensi paling tinggi terjadinya trombosis dalam 6 bulan setelah terdiagnosis kanker. Kanker ovarium, pankreas, paru, lambung dan hematologi mempunyai insidensi

tinggi terjadinya TEV pada tahun sebelum diagnosis kanker menunjukkan suatu peran kanker yang tersembunyi pada trombosis. Peningkatan homosistein dilaporkan sebagai faktor risiko trombosis vena dan kadar homosistein dapat diturunkan dengan suplemen vitamin B. Peran homosistein terhadap proses trombosis masih sangat terbatas diketahui (Cushman, 2007).

Interaksi faktor genetik dan lingkungan terhadap terjadinya trombosis telah banyak didiskusikan para ahli. Faktor V Leiden meningkatkan risiko 3-7 kali terjadinya TEV, sedangkan kontrasepsi oral meningkatkan risiko 2-3 kali. Jika kedua faktor risiko tersebut dimiliki oleh satu individu akan terjadi peningkatan risiko TEV sebanyak 34 kali. Hal ini terjadi karena kontrasepsi oral menginduksi resistensi protein C yang teraktivasi membuat defek biokimia yang dihubungkan dengan buruknya faktor V Leiden dan kejadian trombosis sekitar 34 per 100.000 orang dan kejadian lebih tinggi pada riwayat keluarga yang pernah mengalami trombosis (Cushman, 2007). Pemeriksaan trombofilia tidak rutin dilakukan pada pasien dengan TEV, hanya dilakukan pemeriksaan pada pasien dengan TEV usia kurang dari 40 tahun dan riwayat keluarga dengan TEV (Baglin *et al*, 2010; Lipe and Ornstein, 2011).

Obesitas mempunyai risiko 2-3 kali lipat lebih tinggi untuk menderita TVD pada laki-laki dan wanita. Risiko TVD lebih tinggi terjadi pada obesitas berat dengan indeks massa tubuh $>40 \text{ kg/m}^2$. Aspek fisik ukuran badan memicu terjadinya gangguan arus balik vena dan parameter biokimia yang dihubungkan obesitas seperti peningkatan koagulasi dan inflamasi berperan pada risiko TVD. Obesitas ditambah pemaparan faktor risiko trombosis lain seperti obat kontrasepsi atau hormon paska menopause lebih meningkatkan risiko TVD (Cushman, 2007).

4. Hemostasis

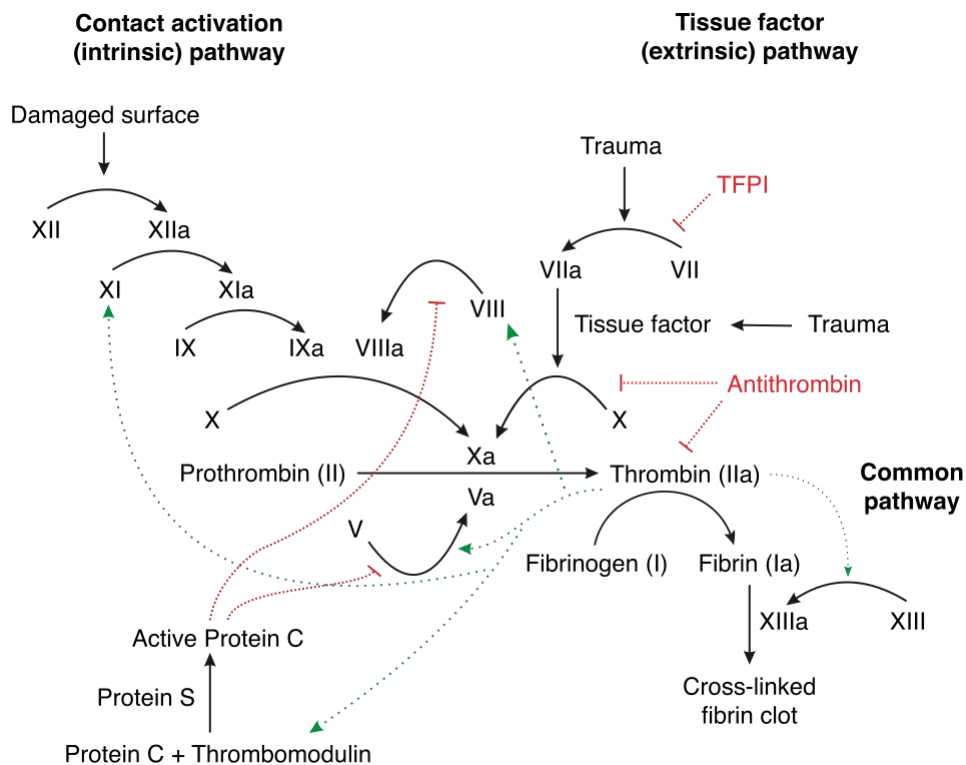
Hemostasis merupakan proses yang amat kompleks, berlangsung secara terus menerus dalam mencegah kehilangan darah secara spontan serta menghentikan perdarahan akibat kerusakan sistem pembuluh darah. Setiap kerusakan endotel pembuluh darah merupakan rangsangan yang poten untuk pembentukan bekuan darah. Proses yang terjadi secara lokal berfungsi untuk menutup kebocoran pembuluh darah, membatasi kehilangan darah yang berlebihan dan memberi kesempatan untuk perbaikan pembuluh darah. Terdapat beberapa mekanisme kontrol dari proses ini antara lain, sifat antikoagulan dari sel endotel normal, adanya inhibitor faktor koagulan aktif dalam sirkulasi dan produksi enzim fibrinolitik untuk melarutkan bekuan. Terjadinya abnormalitas hemostasis kebanyakan sebagai akibat defek dari salah satu atau lebih dari tahapan proses koagulasi (Suharti, 2009).

Beberapa sistem yang berperan dalam hemostasis yaitu sistem vaskuler, trombosit dan koagulasi dengan beberapa faktor yang berperan di dalamnya. Hemostasis terjadi melalui tahap yaitu primer dan sekunder. Proses primer melibatkan vaskuler dan respon trombosit terhadap perlukaan pembuluh darah. Proses sekunder melibatkan proses koagulasi terhadap perlukaan. Proses tersebut pada akhirnya akan membentuk formasi platelet-fibrin yang stabil di tempat yang mengalami perlukaan dan dimulai proses penyembuhan. Pada saat yang bersamaan dimulai proses fibrinolisis yang membatasi pembentukan pembekuan. Koagulasi atau sistem pembekuan darah terdiri dari reaksi enzimatik melibatkan protein plasma yang disebut dengan faktor pembekuan darah, fosfolipid dan ion kalsium (Cushman, 2007).

Tabel 2. Faktor-faktor koagulasi (Cushman, 2007)

Nomor	Nama faktor koagulasi
I	Fibrinogen
II	Protrombin
III	<i>Tissue factor</i>
IV	Kalsium
V	<i>Proaccelerin</i>
VII	<i>Proconvertin</i>
VIII	<i>Antihemofilik factor</i>
IX	<i>Partial Thromboplastin component</i>
X	<i>Stuart Power Factor</i>
XI	<i>Plasma thromboplastin antecedant</i>
XII	<i>Hageman Factor</i>
XIII	<i>Fibrin Stabilizing factor</i>

Teori pembekuan darah yang banyak dianut adalah teori *cascade* atau waterfall yang dikemukakan oleh Mc farlane, davie dan Ratnoff (Oesman dan Setiabudi, 2007).



Gambar 1. Kaskade pembekuan darah (Buller et al, 2007)

5. Trombosis

Trombosis merupakan proses pembentukan trombus atau adanya trombus dalam pembuluh darah atau ruang jantung. Trombosis yang terjadi di vena disebut trombosis vena. Trombus pada vena disebut trombus merah karena komposisinya selain fibrin didominasi oleh sel darah merah. Trombus vena biasanya dimulai di vena poplitea meluas ke vena proksimal. Trombus biasanya dibentuk pada daerah aliran darah yang lambat atau terganggu dan sering dimulai sebagai deposit kecil pada sinus besar di poplitea baik di vena dalam maupun di femoral. Pembentukan, perluasan dan pelarutan trombus vena dan emboli paru mencerminkan suatu keseimbangan antara yang menstimulasi trombosis dan yang mencegah trombosis (Bakta, 2007). Faktor kelainan pembuluh darah memegang peranan penting pada trombosis arteri sedangkan pada trombosis vena faktor yang berperan adalah adanya stasis dan hiperkoagulabilitas (Setiabudi, 2007).

Rudolph Virchow pada abad ke-19 telah mengemukakan tiga faktor yang memegang peranan penting dalam patofisiologi trombosis vena yang dikenal dengan Triad Virchow yakni kelainan dinding pembuluh darah, gangguan aliran darah dan kelainan koagulasi (Bakta, 2007; Buller *et al*, 2007).

5.1 Kelainan dinding pembuluh darah: Endotel melapisi semua pembuluh darah baik besar maupun kecil. Endotel yang intak bersifat trombogenik. Sifat trombogenik ini akan hilang bila endotel mengalami kerusakan. Kerusakan endotel dapat disebabkan oleh efek hemodinamik aliran darah seperti pada hipertensi, tindakan invasif seperti pemasangan kateter. Penyebab kerusakan endotel pembuluh darah yang lain antara lain anoksia, kebiasaan merokok, kompleks antigen-antibodi, hiperkolesterolemia,

hiperlipoproteinemia dan homosisteinemia. Jaringan subendotel akan terpapar jika endotel mengalami kerusakan. Hal ini akan mengaktifkan sistem pembekuan darah dan trombosit melekat pada jaringan subendotel terutama serat kolagen, membran basal dan mikrofibril yang kemudian akan menghasilkan trombus. Kerusakan endotel memicu terjadinya trombus di arteri, sedangkan pada trombosis vena endotel tidak memegang peranan penting kecuali pada trombosis vena femoralis yang terjadi setelah operasi pangung. Penurunan tonus vena yang terjadi pada kehamilan dan pemakaian pil kontrasepsi akan menimbulkan stasis sehingga memudahkan terjadinya trombosis (Setiabudi, 2007).

5.2 Gangguan aliran darah: Aliran darah vena cenderung mengalir secara lambat. Aliran darah vena dapat terjadi stasis pada vena tungkai yang mengalami immobilisasi. Stasis akan mengakibatkan gangguan mekanisme pembersihan sehingga terjadi timbunan faktor-faktor pembekuan yang aktif. Trombosis vena biasanya dimulai pada tempat yang mengalami stasis, misalnya pada daerah antara dinding vena dan katub yang disebut *valve-pocket thrombi*. Kecepatan aliran darah dipengaruhi oleh viskositas darah. Faktor-faktor yang menentukan viskositas darah adalah nilai hematokrit, kemampuan eritrosit untuk berubah bentuk serta kadar fibrinogen dan protein-protein lain yang bermolekul besar (Bakta, 2007).

5.3 Perubahan koagulasi darah. Sistem pembekuan darah dan fibrinolisis berada dalam keseimbangan pada kondisi normal. Jika sistem pembekuan darah lebih aktif dibandingkan sistem fibrinolisis akan menimbulkan kecenderungan trombosis. Gabungan antara stasis aliran darah dan aktivasi ringan sistem pembekuan darah merupakan faktor utama patofisiologi trombosis vena. Kondisi dimana terdapat

kecenderungan darah lebih cepat membeku dikenal dengan *hipercoagulable state*. Pada penderita hiperkuagulabilitas dijumpai trombositosis dan peningkatan kadar berbagai faktor pembekuan terutama fibrinogen F V, VII, VIII dan X. Beberapa jenis tumor seperti karsinoma pankreas dapat menghasilkan prokoagulan sendiri. Penyebab lain yang dapat menimbulkan kecenderungan trombosis vena adalah defisiensi antitrombin, defisiensi protein C, defisiensi protein S, disfibrinogenemia kongenital, defisiensi faktor XII dan kelainan struktur plasminogen (Setiabudi, 2007).

B. Diagnosis Trombosis Vena Dalam

1. Anamnesis

Alur pendekatan diagnosis TVD yang dilakukan adalah penilaian kecurigaan klinis adanya TVD selanjutnya dilakukan pemeriksaan sarana diagnostik seperti pemeriksaan laboratorium D-Dimer dan pemeriksaan pencitraan dengan USG doppler. Pada anamnesis, riwayat penyakit yang dapat digali pada TVD adalah keluhan pada ekstremitas bawah yang sering kali dirasakan sebagai rasa penuh yang mengganggu, yang lama-kelamaan disertai dengan rasa panas dan pembengkakan. Rasa nyeri bertambah bila beraktivitas dan tidak berkurang dengan istirahat (Purwanto, 2004).

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik pada kecurigaan TVD dapat ditemukan kelemahan yang mungkin timbul disepanjang aliran vena yang terlibat. Disamping itu biasanya juga didapatkan peningkatan turgor jaringan lunak yang terkena dan distensi vena supervisialis. Gejala dan tanda klasik TVD dapat berupa dolor, tumor (bengkak unilateral), calor, rubor (pelebaran vena superfisialis) serta gangguan fungsi (Purwanto, 2004).

Tanda penting kecurigaan TVD adalah ukuran betis yang tidak sama besar, peningkatan diameter betis melebihi 1 cm meningkatkan kemungkinan TVD pada pasien risiko tinggi. Pemeriksaan *Homan's sign* yang positif mempunyai kemungkinan TVD sebesar 35. Gejala dan tanda dari parasat *Homan* tidak spesifik dan tidak cukup untuk menentukan ada tidaknya penyakit TVD (Fauci *et al*, 2008)

Pasien yang mempunyai gejala curiga TVD sebaiknya ditentukan secara awal dengan menggunakan model klinis pretes probabilitas dengan TVD dari Wells seperti tercantum dalam tabel. Model klinis ini penting jika riwayat penyakit, anamnesis dan pemeriksaan fisik telah dilakukan dan mendukung kecurigaan TVD. Model klinis pretes probabilitas dugaan TVD ini diterapkan jika ada kecurigaan TVD. Setelah dilakukan penentuan dengan menggunakan model klinis pretes probabilitas dugaan TVD dari Wells, dilakukan pemeriksaan D-Dimer. Skor kurang dari 1 dan klinis tidak sesuai TVD maka diagnosis TVD dapat dikeluarkan jika hasil pemeriksaan D-Dimer negatif tanpa dilakukan pemeriksaan USG (Scarvelis dan Wells, 2006). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Zhu (2009), nilai diagnostik D-Dimer memiliki nilai diagnostik yang lebih tinggi bila dikombinasikan dengan model klinis dari *Wells*.

Tabel 3. Model klinis pretes probabilitas dugaan TVD dari *Wells* (modifikasi)

Kriteria	Nilai
Menderita kanker selama 6 bulan (dalam kemoterapi atau paliatif)	1
Imobilisasi karena adanya kelemahan otot	1
Pembedahan pada 4 minggu terakhir atau tirah baring lebih dari 3 hari	1
Adanya kekakuan lokal sepanjang sistem vena dalam	1
Pembengkakan jaringan ekstremitas dengan perbandingan diameter pada kontralateral 10 cm dibawah tuberositas tibia	1
Pembengkakan pada kulit paha	1
Pitting edema terbatas pada ekstremitas yang dikeluhkan	1
Terdapat vena kolateral superfisial	1
Terdapat diagnosis alternatif yang menyerupai atau lebih dominan dibandingkan DVT	-2

3. Pemeriksaan penunjang

3.1. Pemeriksaan D-Dimer: Pemeriksaan D-Dimer dilakukan pada pasien dengan hasil model klinis pretes probabilitas dugaan TVD dari Wells yang rendah. Trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer dengan bantuan faktor XIIIa yang akan distabilkan melalui pembentukan ikatan silang menjadi jendalan fibrin. Bersama proses ini, proses fibrinolisis akan aktif dan mendegradasi ikatan silang dari jendalan fibrin yang banyak mengandung D-Dimer (Tovey dan Wyat, 2003; Goldhaber, 1998; Martin *et al*, 1998). Batasan nilai kadar D-Dimer belum ada konsensus, tetapi rentang nilai antara 500-7000 ng/mL dapat menunjukkan nilai negatif untuk D-Dimer (Watanabe *et al*, 1999)

Kadar D-Dimer akan meningkat pada trombosis akut, infeksi, kehamilan, gagal jantung atau menjalani operasi. Kadar D-Dimer yang rendah dapat menyingkirkan diagnosis trombosis akut (Tovey dan Wyat, 2003; Goldhaber, 1998). D-Dimer secara umum memiliki nilai duga negatif yang tinggi sehingga dapat membantu menurunkan pemeriksaan USG doppler untuk mengesampingkan TVD (Tovey dan Wyat, 2003), namun kadar D-Dimer yang tinggi masih memerlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk konfirmasi diagnosis TVD dengan USG doppler (Dressang *et al*, 2008).

3.2. Ultrasonografi kompresi vena: Penekanan secara manual dengan menggunakan *transducer* terhadap permukaan kulit diatas pembuluh darah vena pada keadaan normal akan menyebabkan dinding vena kolaps (Tovey dan Wyat, 2003). Tidak didapatkannya dinding vena yang dapat ditekan dengan probe USG menunjukkan adanya TVD proksimal. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas 95% dan spesifisitas 100% pada pasien TVD proksimal maupun pada TVD distal angka sensitivitas dan spesifisitas berkisar 60-

70% sehingga sering memberikan negatif palsu dan perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan venografi (Fauci *et al*, 2008). Sensitivitas dan spesifisitas hasil USG ini berkisar antara 89-96% dan 94-99% untuk mendiagnosis DVT ekstremitas bawah proksimal yang simtomatik dan sensitivitas lebih rendah pada pasien yang asimtomatik (Dresang *et al*, 2008). Keterbatasan pemeriksaan ini adalah tidak dapat mendeteksi trombus yang terisolasi pada vena iliaca atau vena femoralis tanpa menggunkan *abductor canal* (Purwanto, 2004)

3.3. Ultrasonografi dupleks: USG dupleks (USG vena dengan *real time B mode ultrasound* dengan warna) atau USG doppler lebih direkomendasikan dibandingkan dengan venografi dengan kontras sebagai alat diagnosis awal karena tidak invasif, tidak nyeri dan lebih murah. USG dupleks memiliki kemampuan menganalisa dinding pembuluh darah yang tidak normal dan gambaran aliran darah dengan doppler (Gerpen dan Mast, 2003).

Ultrasonografi doppler adalah pemeriksaan melalui gelombang yang dipancarkan melalui sonar yang kemudian diinterpretasikan sebagai densitas suatu benda yang dapat memantulkan gelombang sonar tersebut. Pantulan gelombang yang dihasilkan selain densitas benda yang diperiksa juga dapat menilai aliran dari fluida yang bergerak berupa warna merah dan biru yang dapat memberikan informasi mengenai arah fluida terhadap *probe* yang digunakan untuk memancarkan gelombang sonar. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan definitif untuk mengetahui adanya DVT (Tovey and Wyatt, 2003).

Keuntungan USG doppler yaitu mempunyai akurasi tinggi untuk mendiagnosis TVD bergejala pada vena femoralis dan vena poplitea, menggunakan metode noninvasif,

tidak menggunakan kontras, dapat dilakukan ditempat dan biaya relatif murah. Kerugian USG doppler adalah kesulitan menggambarkan beberapa vena sentral (vena pelvis, vena subklavia proksimal, vena cava inferior dan vena cava superior), sensitivitas yang rendah untuk mendiagnosis TVD di ekstremitas inferior dan TVD tanpa gejala, keterbatasan visualisasi jika terdapat balutan, gips atau nyeri dan hasil pemeriksaan tergantung pada operator (NCCN, 2008)

3.4. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI): MRI memberikan sensitivitas dan spesifisitas TVD vena pelvis dan vena cava tanpa memerlukan kontras. Kekurangan metode ini adalah biaya yang tinggi, waktu pemeriksaan yang lama dan terbatas pada kondisi tertentu. Pemeriksaan ini dapat menentukan secara rinci kondisi vena dan memperkirakan usia trombus. *Magnetic Resonance Imaging* sangat membantu untuk pemeriksaan pasien yang dicurigai trombosis vena pelvis dan TVD pada ekstremitas atas. Jika hasil pemeriksaan USG kompresi memberikan hasil negatif maka MRI merupakan tes pemeriksaan kedua jika secara klinis sangat mendukung ke arah TVD (Purwanto, 2004)

Magnetic Resonance Imaging dilakukan pada pasien hamil dengan kecurigaan adanya trombus di vena iliaca dan dapat menunjukkan adanya trombus tanpa adanya paparan radiasi dan tidak berbahaya bagi janin dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk mendiagnosis trombosis vena iliaca (Marik dan Plante, 2008).

3.5. Venografi: Venografi merupakan pemeriksaan standar baku emas pada TVD. Prosedur pemeriksaan ini invasif dan menyebabkan risiko reaksi alergi bahan kontras (Tovey and Wyatt, 2003). Selain itu pula penggunaan kontras dapat menyebabkan

nefrotoksisitas, tidak nyaman dan nekrosis kulit.pemeriksaan ini kurang sensitif pada TVD pelvis (Kelly *et al*, 2001).

C. Model Penilaian Risiko Kejadian TVD pada Pasien Rawat Inap

1. *Padua Prediction Score*

Model penilaian risiko TVD sudah banyak dipublikasikan oleh berbagai sumber seperti yang sudah dilakukan penelitiannya yakni model penilaian risiko TVD oleh *Padua University*. Model penilaian risiko ini bertujuan untuk menilai risiko pasien yang dirawat di rumah sakit untuk terjadinya TVD masuk pada kategori rendah atau tinggi yang kemudian akan diberikan tromboprofilaksis (Barbara *et al*, 2010). Pada penelitian tersebut pasien dengan risiko rendah tidak diberikan terapi tromboprofilaksis dan pada pasien dengan risiko tinggi dibagi kedalam 2 kelompok yakni kelompok yang diberikan tromboprofilaksis dan kelompok yang tidak diberikan profilaksis. Hasil penelitian tersebut adalah adanya peningkatan insidensi DVT pada pasien dengan risiko tinggi tanpa diberikan tromboprofilaksis dibandingkan dengan pasien dengan risiko tinggi yang diberikan tromboprofilaksis. Penelitian tersebut memberikan gambaran bahwa penilaian risiko TVD pada pasien yang belum terdiagnosis dengan faktor risiko yang sudah diidentifikasi sebelumnya adalah penting sehingga diperlukan pemberian tromboprofilaksis untuk mencegah terjadinya TVD dikemudian hari.

Tabel 4. Model penilaian risiko TVD *Padua Prediction Score* (Barbar *et al*, 2010)

Kriteria	Nilai
Kanker pada pasien dengan metastasis lokal atau luas dan atau pada pasien yang menjalani kemoterapi atau radioterapi yang sudah berjalan selama 6 bulan	3
Riwayat tromboemboli vena	3
Mobilitas yang menurun pada pasien tirah baring (pada pasien dengan keterbatasan mobilitas atau adanya anjuran dari dokter) lebih dari 3 hari.	3
Diketahuinya kondisi trombofilik yakni defek pada antitrombin, protein C atau S, faktor V <i>Leiden</i> , G20210A mutasi protrombin, sindrom antifosfolipid	3
Trauma atau tindakan operasi kurang dari 1 bulan	2
Usia tua ≥ 70 tahun	1
Gagal nafas atau gagal jantung	1
Stroke iskemik atau infark miokard akut	1
Infeksi akut atau kelainan reumatologi	1
Obesitas dengan indeks massa tubuh > 30	1
Mendapatkan terapi hormonal	1

Ukuran model penilaian risiko *Padua Prediction Score* meliputi kanker pada pasien dengan metastasis lokal atau luas dan atau pada pasien yang menjalani kemoterapi atau radioterapi yang sudah berjalan selama 6 bulan (nilai 3), riwayat tromboemboli vena, mobilitas yang menurun pada pasien tirah baring (pasien dengan keterbatasan mobilitas atau adanya anjuran dari dokter) lebih dari 3 hari (nilai 3), diketahuinya kondisi trombofilia yakni defek pada antitrombin; protein C atau S; faktor V *Leiden*; G20210A mutasi protrombin; sindrom antifosfolipid (nilai 3), trauma atau tindakan operasi kurang dari 1 bulan (nilai 2), usia ≥ 70 tahun (nilai 1), gagal nafas atau gagal jantung (nilai 1), stroke iskemik atau infark miokard akut (nilai 1), infeksi akut atau kelainan reumatologi (nilai 1), obesitas dengan indeks massa tubuh > 30 (nilai 1), mendapatkan terapi hormonal (nilai 1). Pasien dengan nilai < 4 termasuk kedalam risiko rendah dan nilai ≥ 4 termasuk risiko tinggi.

2. *Caprini Risk Assessment Model*

Model penilaian risiko kejadian TVD juga diteliti Zhou *et al* (2014) dengan *Caprini Risk Assessment Model*, dimana didapatkan hasil yang signifikan pemberian tromboprolifaksis pada pasien rawat inap dengan skor *Caprini* tinggi menurunkan kejadian TVD pada pasien dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan tromboprolifaksis. Dari kriteria model penilaian risiko *Caprini* tersebut, maka risiko tersebut didapatkan dengan menjumlahkan hasil kriteria tersebut yang ada pada pasien yang diinterpretasikan sebagai *low risk* (0-1), *moderate risk* (2), *high risk* (3-4), *highest risk* (>5).

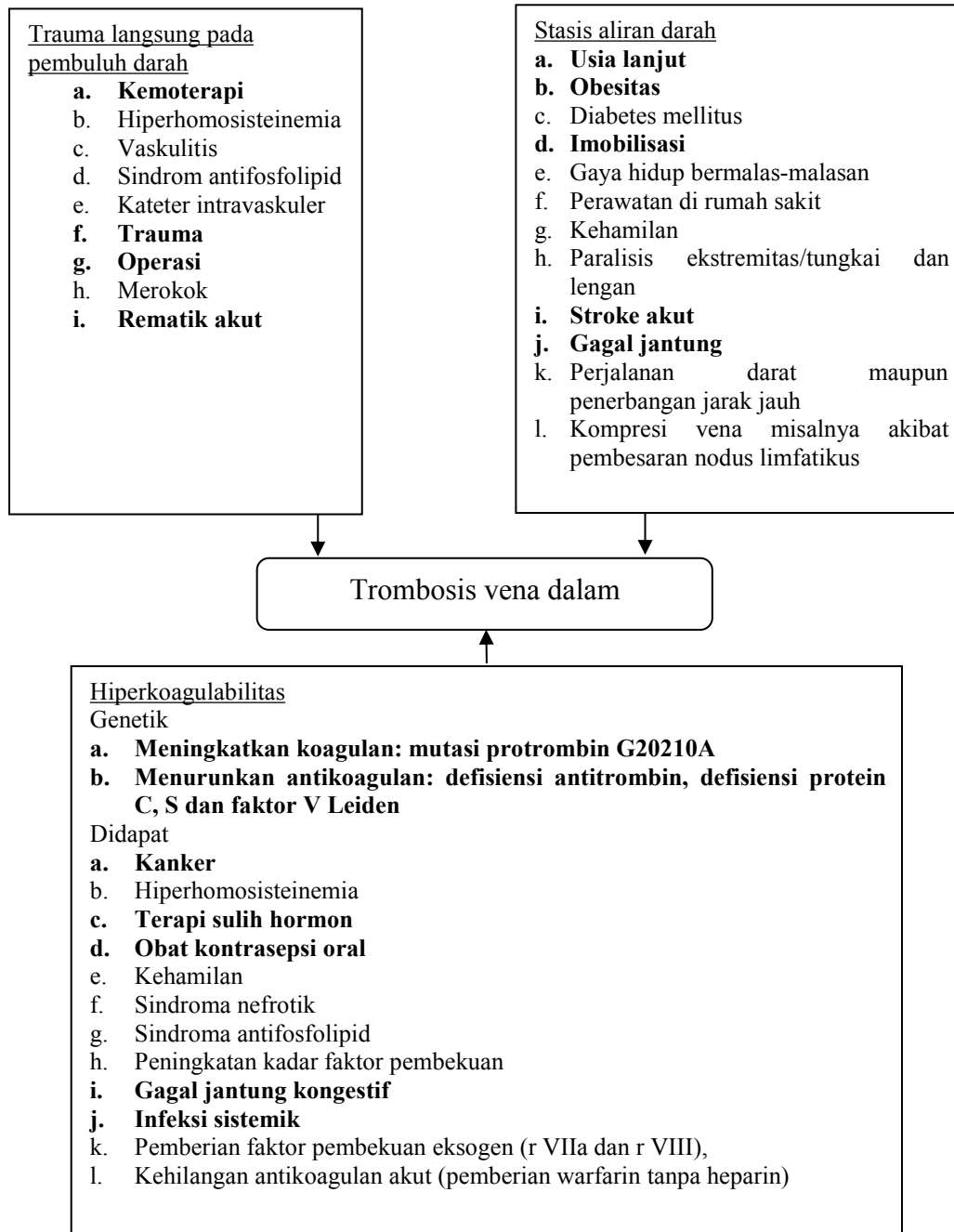
Bila dibandingkan dengan model penilaian *Padua Prediction Score*, *Caprini* memiliki kriteria yang lebih banyak dan mengklasifikasikan risiko terjadinya TVD kedalam 4 kategori sedangkan *Padua Prediction Score* mengklasifikasikannya lebih sederhana yakni risiko rendah dan tinggi. Dalam hal ini peneliti memilih *Padua Prediction Score* untuk model penilaian risiko karena kriterianya lebih sederhana namun memiliki kemampuan untuk mengklasifikasikan risiko tidak berbeda dengan model penilaian risiko *Caprini*. Selain itu pula penelitian model penilaian risiko *Padua Prediction Score* dilakukan dengan model prospektif yang memiliki keakuratan data lebih tinggi dibandingkan penelitian model penilaian *Caprini* yang dilakukan dengan metode retrospektif. Selain itu pula, model penilaian risiko *Padua Prediction Score* dipergunakan pada pasien yang dirawat dengan *medical illness* sedangkan model penilaian *Caprini* digunakan pada pasien yang dirawat dengan *surgical illness*.

Tabel 5. Model penilaian risiko TVD *Caprini*

Kriteria	Nilai
Umur 41-60 tahun	1
Umur 61-74 tahun	2
Umur >75 tahun	3
Infark miokard akut	1
Gagal jantung	1
Vena varikosa	1
Obesitas (BMI >25)	1
<i>Inflammatory bowel disease</i>	1
Sepsis	1
PPOK atau abnormalitas fungsi paru	1
Penyakit paru yang berat termasuk pneumonia < 1 bulan	1
Kontrasepsi oral atau terapi sulih hormon	1
Kehamilan atau pospartum <1 bulan	1
Riwayat abortus >3x, kelahiran prematur dengan toksemia atau pertumbuhan janin terhambat	1
Pasien dalam pengobatan tirah baring	1
Operasi minor elektif	1
Riwayat operasi mayor <1 bulan	1
Pembengkakan tungkai bawah	1
Akses vena sentral	2
Operasi daerah lutut	2
Pembedahan mayor >45 menit	2
Keganasan	2
Prosedur laparoscopi >45 menit	2
Pasien tirah baring >3 hari	2
Imobilisasi < 1 bulan	2
Riwayat TVD atau emboli paru	3
Positif faktor V Leiden; positif protrombin G20210A; peningkatan homosistein serum	3
Antikoagulan lupus positif	3
<i>Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT)</i>	3
Riwayat keluarga TEV	3
Peningkatan antibodi antikardiolipin	3
Stroke < 1bulan	5
Trauma multipel < 1bulan	5
Artroplasti ekstremitas bawah mayor elektif	5
Fraktur pada kaki, panggul dan pinggang	5
<i>Acute spinal cord injury (paralisis) < 1 bulan</i>	5

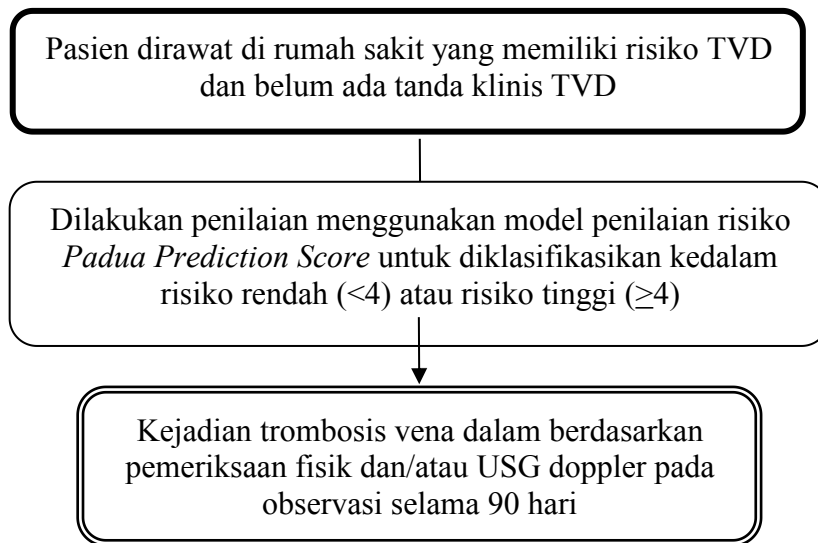
D. Kerangka Penelitian

1. Kerangka teori



Gambar 2. Kerangka teori
(Lopez *et al* 2004; Cushman, 2008)

2. Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep penelitian

Keterangan gambar :

Populasi yang diteliti

Variabel bebas (*padua prediction*)

Variabel terikat (USG Doppler)

E. Hipotesis

1. Model penilaian risiko *Padua Prediction Score* memiliki sensitivitas 80% untuk memprediksi TVD
2. Model penilaian risiko *Padua Prediction Score* memiliki spesifisitas 80% untuk memprediksi TVD
3. Model penilaian risiko *Padua Prediction Score* memiliki akurasi 80% untuk memprediksi TVD

BAB III METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan uji diagnostik dengan menggunakan *Padua Prediction Score* untuk mendiagnosis terjadinya TVD pada pasien dewasa di instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Jenis pemeriksaan	USG doppler TVD		
	Positif	Negatif	Total
Risiko Tinggi (skor Padua ≥ 4)	a	b	a+b
TVD Rendah (skor Padua <4)	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

Sensitivitas : $a/a+c$

Spesifisitas : $d/b+d$

Akurasi : $a+d/a+b+c+d$

Prevalensi : $a+c/a+b+c+d$

Nilai duga positif : $a/a+b$

Nilai duga negatif : $d/c+d$

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta pada bulan Oktober 2015 sampai dengan September 2017

C. Populasi Penelitian

Populasi target penelitian adalah pasien *medical illness* yang dirawat di rumah sakit lebih dari 3 hari dengan faktor risiko TVD yang belum memiliki gejala klinis TVD, sedangkan populasi terjangkau adalah pasien dewasa usia ≥ 18 tahun dengan faktor risiko TVD dan belum memiliki gejala klinis TVD yang dirawat lebih dari 3 hari di instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito dari bulan Oktober 2015 sampai dengan September 2017 serta memenuhi kriteria inklusi

D. Subyek Penelitian

Subyek penelitian ini adalah pasien dengan faktor risiko TVD dan belum terdapat tanda klinis TVD selama perawatan yang dirawat lebih dari 3 hari di bangsal instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito yang sudah diberikan informasi mengenai penelitian dan menandatangani lembar *informed consent* untuk ikut serta sebagai subyek penelitian yang masuk dalam kriteria inklusi.

Kriteria inklusi penelitian adalah :

- Pasien usia ≥ 18 tahun yang dirawat di instalasi rawat inap dengan *medical illness* di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta lebih dari 3 hari
- Menyetujui ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani lembar *informed consent*
- Memiliki salah satu faktor risiko TVD selama perawatan yakni (1) kanker pada pasien dengan metastasis lokal atau luas dan atau pada pasien yang menjalani kemoterapi atau radioterapi yang sudah berjalan selama 6 bulan, (2) riwayat tromboemboli vena, (3) mobilitas yang menurun pada pasien tirah baring lebih dari 3 hari, (4) diketahuinya kondisi trombofilik yakni defek pada antitrombin; protein C atau S; faktor V Leiden; G20210A mutasi protrombin; sindrom antifosfolipid, (5) trauma atau tindakan operasi kurang dari 1 bulan (6) Usia ≥ 70 tahun (7) gagal nafas atau gagal jantung, (8) stroke iskemik atau infark miokard akut (9) infeksi akut atau kelainan reumatologi (10) obesitas dengan indeks massa tubuh ≥ 30 , (11) mendapatkan terapi hormonal.

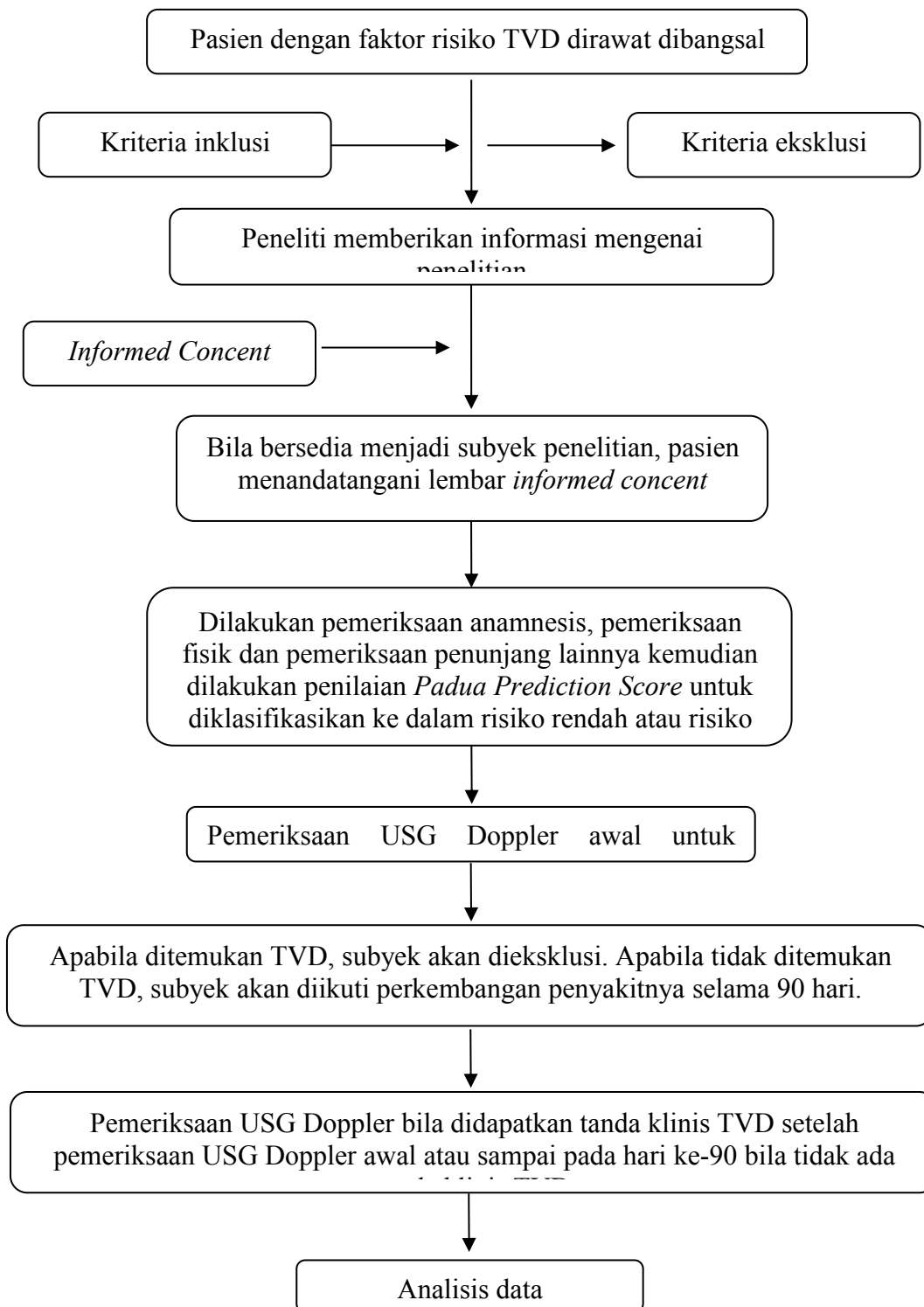
Kriteria eksklusi penelitian adalah :

- Terdiagnosis TVD pada pemeriksaan fisik dan USG doppler awal

- Mendapatkan terapi heparin atau antikoagulan saat penelitian berlangsung
- Wanita hamil

E. Alur Penelitian

1. Pasien dewasa yang dirawat di instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito lebih dari 3 hari pada saat masuk perawatan belum ada tanda klinis TVD dan masuk ke dalam kriteria inklusi penelitian
2. Peneliti memberikan informasi mengenai penelitian yang akan dilakukan
3. Bila pasien bersedia menjadi subyek penelitian, pasien menandatangani *lembar informed consent* untuk mengikuti penelitian
4. Subyek penelitian dilakukan pemeriksaan lengkap anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang lainnya kemudian dilakukan penilaian *Padua Prediction Score* untuk diklasifikasikan kedalam risiko rendah atau risiko tinggi
5. Subyek penelitian dilakukan pemeriksaan USG doppler awal untuk skiring
6. Apabila pada saat pemeriksaan USG doppler awal didapatkan TVD maka subyek dikeluarkan dalam keikutsertaan penelitian
7. Subyek penelitian akan diikuti perkembangan penyakitnya di rumah sakit apabila masih rawat inap dan di rumah apabila sudah rawat jalan sampai dengan 90 hari.
8. Subyek penelitian akan dilakukan pemeriksaan USG doppler ulang bila terdapat gejala klinis TVD dan/atau pada 90 hari setelah skrining pemeriksaan USG doppler awal.
- 9.



Gambar 4: Alur penelitian

F. Definisi Operasional

1. Trombosis vena dalam adalah pembentukan bekuan darah pada lumen vena dalam yang diikuti oleh reaksi inflamasi dinding pembuluh darah dan jaringan intravena. Diagnosis ini tegak melalui pemeriksaan standar dengan USG doppler yang dilakukan oleh ahli radiologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang sebelumnya sudah dilakukan uji kesesuaian intra-observer dengan nilai kappa $>0,8$. Hasil pengukuran diagnosis TVD melalui USG adalah didapatkan trombus baik trombus total atau parsial dan tidak didapatkan trombus dengan skala pengukuran kategorik.
2. *Padua Prediction Score* adalah suatu model penilaian risiko terjadinya tromboemboli pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Berikut penilaian *Padua Prediction Score* :
Skor 3:
 - a. Kanker pada pasien dengan metastasis lokal atau luas dan atau pada pasien yang menjalani kemoterapi atau radioterapi yang sudah berjalan selama 6 bulan. Pemeriksaan yang dilakukan yakni dengan anamnesis mengenai riwayat kanker dan pemeriksaan fisik pasien serta melihat rekam medik pasien untuk mengetahui perjalanan penyakit. Kanker diketahui dengan konfirmasi dari hasil sitologi yang menjelaskan mengenai jenis kanker dan riwayat kemoterapi atau radioterapi yang sedang atau pernah dijalani.
 - b. Riwayat tromboemboli vena. Penilaian ini dilakukan melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik serta melihat rekam medis pasien untuk mengetahui riwayat penyakit dan riwayat pengobatan sebelumnya.

- c. Mobilitas yang menurun pada pasien tirah baring (pada pasien dengan keterbatasan mobilitas atau adanya anjuran dari dokter) lebih dari 3 hari. Penilaian ini dilakukan melalui anamnesis pasien mengenai adanya penurunan mobilitas atau adanya anjuran dokter untuk istirahat total di tempat tidur
- d. Diketuainya kondisi trombofilik yakni defek pada antitrombin, protein C atau S, faktor V Leiden, G20210A mutasi protrombin, sindrom antifosfolipid. Penilaian ini dilakukan melalui pemeriksaan antitrombin III, protein C, protein S, *activated* protein C, antibodi anticardiolipin (IgG dan IgM). Pemeriksaan ini tidak rutin dikerjakan untuk skrining pasien dengan kelainan TEV, hanya dilakukan pemeriksaan pada pasien dengan adanya kelainan TEV pada usia < 40 tahun dan didapatkannya riwayat keluarga dengan TEV (Middeldorp, 2011).

Skor 2

- a. Trauma atau tindakan operasi kurang dari 1 bulan. Penilaian ini dilakukan dengan melakukan anamnesis dan penelusuran informasi perjalanan penyakit pasien melalui rekam medis

Skor 1

- a. Usia lebih dari sama dengan 70 tahun. Penilaian ini dilakukan dengan melihat tanggal lahir yang tertera pada identitas pasien.
- b. Gagal nafas. Penilaian ini dilakukan melalui anamnesis lengkap mengenai gejala gagal nafas dan dilakukan pemeriksaan fisik untuk mengetahui adanya tanda gagal nafas dilakukan pemeriksaan penunjang untuk konfirmasi adanya gangguan paru melalui pemeriksaan laboratorium, foto rontgen toraks. Gagal nafas terjadi berdasarkan Analisa Gas Darah (AGD) arteri bila $PO_2 < 60 \text{ mmHg}$

atau PCO₂ >45mmHg, kecuali jika peningkatan PCO₂ merupakan kompensasi dari alkalosis metabolik.

- c. Gagal jantung. Penilaian ini dilakukan melalui anamnesis lengkap mengenai gejala gagal jantung dan dilakukan pemeriksaan fisik untuk mengetahui adanya tanda gagal jantung serta dilakukan pemeriksaan penunjang untuk konfirmasi adanya gangguan jantung melalui pemeriksaan laboratorium, foto rontgen toraks dan elektrokardiografi.
- d. Stroke iskemik. Penilaian ini dilakukan melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik mengenai kelainan stroke iskemik berupa kelemahan anggota gerak. Diagnosis ini ditegakkan oleh dokter spesialis saraf RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta
- e. Infark miokard akut. Infark miokard akut dinilai melalui anamnesis adanya gejala gejala miokard yakni adanya gejala nyeri dada khas angina serta pemeriksaan elektrokardiografi dan enzim jantung untuk menilai adanya tanda infark miokard akut
- f. Infeksi akut. Penilaian ini dilakukan dengan melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk mengetahui adanya infeksi akut serta dilakukan pemeriksaan darah rutin, urin rutin dan rontgen toraks untuk mengetahui adanya tanda infeksi akut pada pasien
- g. Kelainan reumatologi. Penilaian ini dinilai melalui anamnesis mengenai gejala adanya gangguan pada daerah sendi dan dilakukan pemeriksaan fisik yang mendukung untuk mengetahui adanya tanda gangguan reumatologi

- h. Obesitas dengan indeks massa tubuh ≥ 30 . Penilaian ini dilakukan melalui pengukuran indeks massa tubuh yakni berat bada dibagi dengan kuadrat dari tinggi badan dalam satuan meter
- i. Mendapatkan terapi hormonal. Penilaian ini dilakukan dengan melakukan anamnesis pada pasien mengenai terapi hormonal yang pernah atau sedang dijalani

Setelah dilakukan penilaian *Padua Prediction Score* berdasarkan skor masing-masing komponen penilaian, hasil tersebut dijumlahkan maka didapatkan skor yang diinterpretasikan sebagai risiko rendah bila skor <4 dan risiko tinggi bila skor ≥ 4 . Skala pengukuran kategorik.

G. Besar Sampel

Estimasi atau perhitungan besar sampel berdasarkan rumus, memerlukan informasi nilai yang: ditetapkan, yaitu nilai yang dikehendaki oleh peneliti; dari kepustakaan, yaitu nilai yang diperoleh berdasarkan pustaka atau pengalaman; dan *clinical judgement*, yaitu nilai yang secara klinis bermakna. Menurut Dahlan (2009), besar sampel untuk penelitian uji diagnostik merujuk pada rumus penentuan besar sampel sebagai berikut:

$$N = Z\alpha^2 \text{sen}(1-\text{sen}) / d^2P$$

Keterangan

N = Besar sampel

$Z\alpha$ = derivat baku dari tingkat kesalahan, ditetapkan oleh peneliti sebesar 1,96

P = Prevalensi penyakit sebesar 8%

d = Presisi penelitian, ditetapkan oleh peneliti sebesar 20%

Sen = sensitivitas yang diinginkan dari indeks, ditetapkan oleh peneliti

Berdasarkan rumus diatas, ditetapkan nilai α yakni 5% sehingga $Z\alpha = 1,96$

dengan presisi penelitian ditetapkan 20%, sensitivitas uji diagnostik yang diinginkan

sebesar 80% dan prevalensi TVD berdasarkan penelitian Barbar *et al* (2010), sebesar 8%, maka nilai N sebagai berikut:

$$N = 1,96^2 \times 0,8 \times 0,2 / 0,2^2 \times 0,08 = 192$$

Dengan mempertimbangkan adanya angka *drop out* penelitian sebanyak 20% (38 subyek) maka sampel penelitian ini adalah sebanyak 230 orang

H. Cara Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel penelitian menggunakan teknik *cluster random sampling*, dimana populasi penelitian dibagi menjadi bagian-bagian tertentu kemudian diambil sampel dari bagian-bagian tersebut sampai dengan memenuhi besar sampel. Pada penelitian ini sampel yang dibutuhkan sebanyak 230 orang yang ada di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Sardjito. Terdapat 18 tempat perawatan (anggrek 1, anggrek 2, bougenvil 3, dahlia 1, dahlia 2, dahlia 3, dahlia 4, dahlia 6). Dari 8 bangsal tersebut akan dilakukan pengambilan sampel masing-masing sebanyak 29 orang setiap bangsal yang akan dilakukan pemilihan sampel secara acak. Pengambilan sampel secara acak tersebut dilakukan secara bertahap. Setiap bulannya pengambilan sampel tersebut sebanyak 2 orang setiap bangsal. Sehingga secara perhitungan setiap bulannya didapatkan 16 orang sampel yang akan dilaksanakan selama 24 bulan. Teknik pengambilan sampel ini dilakukan dengan harapan memberikan kesempatan setiap pasien untuk dijadikan sampel dengan kemungkinan yang sama. Untuk pemilihan sampel dari masing-masing tempat dilakukan oleh orang ketiga (asisten penelitian) dimana orang ketiga tersebut tidak mengetahui kondisi penyakit pasien.

H. Analisis Data

Penelitian ini menggunakan analisis statistik untuk uji diagnostik yakni menentukan nilai akurasi, sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif,

rasio kemungkinan positif dan rasio kemungkinan negatif. Data demografis, dan klinis disajikan dalam bentuk proporsi dan persentase untuk data kategorik, sedangkan data numerik dalam bentuk rata-rata, standar deviasi, nilai maksimal dan minimal. Untuk menghitung nilai diagnosis digunakan tabulasi silang yang membandingkan *Padua Prediction Score* dengan hasil USG doppler yang dapat menghasilkan nilai akurasi, sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif, rasio kemungkinan positif dan rasio kemungkinan negatif. Untuk mengetahui korelasi skor Padua dengan kemungkinan terbentuk TVD dikemudian hari dilakukan uji korelasi. Data diolah dengan menggunakan aplikasi SPSS versi 22.0.

I. Perizinan dan Pertimbangan Etik Penelitian

Penelitian ini menggunakan persetujuan dari komisi etika penelitian biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta serta ijin dari Direktur RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Semua pasien yang diteliti mendapatkan lembar kesediaan (*informed consent*) untuk mengikuti penelitian ini.

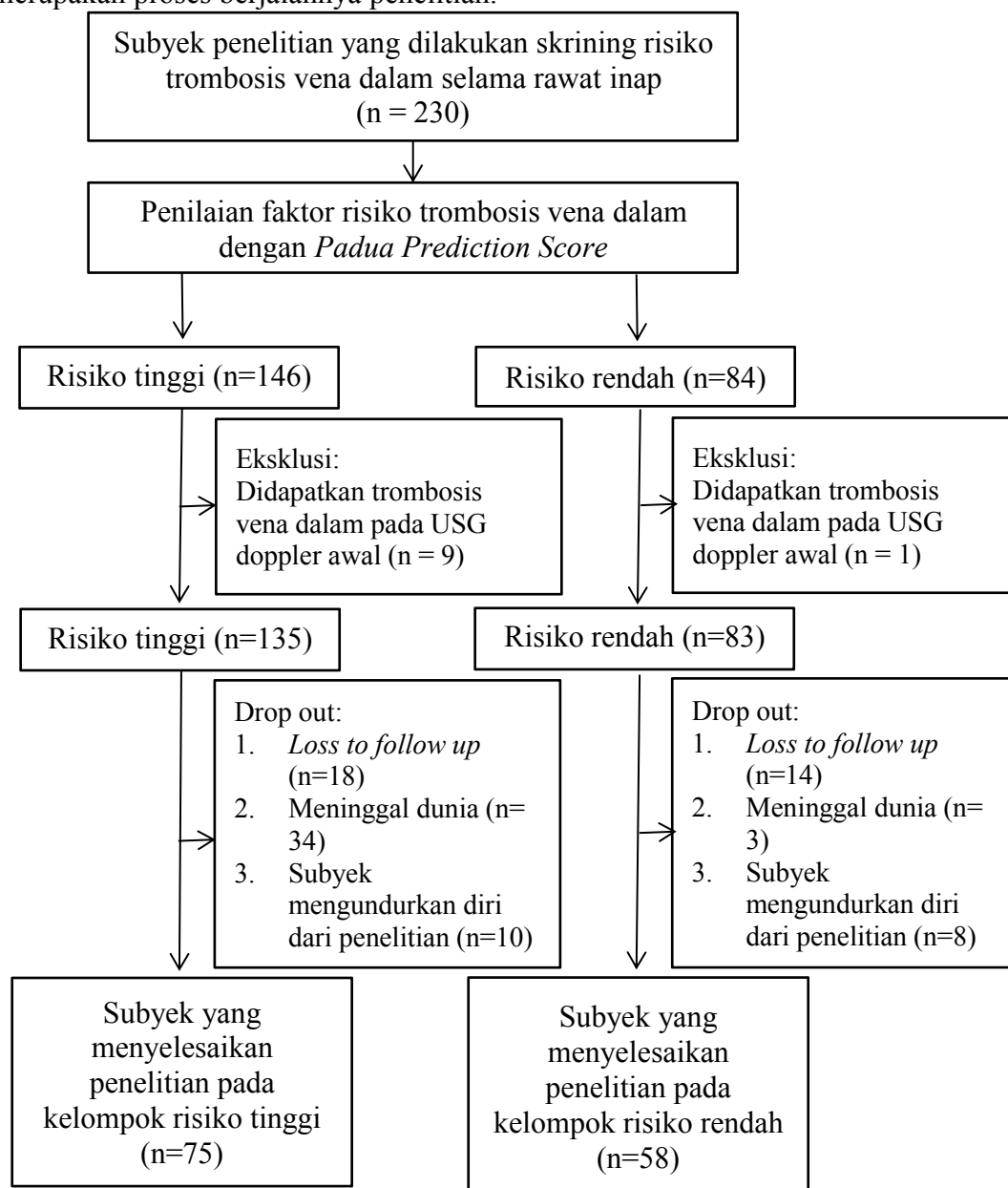
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Penelitian ini mengenai uji diagnostik model penilaian risiko trombosis vena dalam menggunakan *Padua prediction score* yang dilaksanakan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan desain penelitian diagnostik potong lintang. Subyek penelitian ini adalah pasien usia ≥ 18 tahun dirawat di instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta lebih dari 3 hari yang memiliki faktor risiko TVD selama perawatan yakni (1) kanker pada pasien dengan metastasis lokal atau luas dan atau pada pasien yang menjalani kemoterapi atau radioterapi yang sudah berjalan selama 6 bulan, (2) riwayat tromboemboli vena, (3) mobilitas yang menurun pada pasien tirah baring lebih dari 3 hari, (4) diketahuinya kondisi trombofilik yakni defek pada antitrombin; protein C atau S; faktor V Leiden; G20210A mutasi protrombin; sindrom antifosfolipid, (5) trauma atau tindakan operasi kurang dari 1 bulan (6) Usia ≥ 70 tahun (7) gagal nafas atau gagal jantung, (8) stroke iskemik atau infark miokard akut (9) infeksi akut atau kelainan reumatologi (10) obesitas dengan indeks massa tubuh ≥ 30 dan (11) mendapatkan terapi hormonal serta menyetujui ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani lembar *informed consent*. Data diambil pada subyek penelitian di rawat inap saat pertama kali skrining untuk menentukan risiko trombosis vena dalam kemudian dilakukan observasi di rawat jalan selama 90 hari setelah subyek diperbolehkan pulang oleh dokter yang merawat. Penelitian ini berlangsung pada bulan Oktober 2015 sampai dengan September 2017

Selama 24 bulan penelitian, didapatkan 230 subyek yang dilakukan skrining faktor risiko trombosis vena dalam yang memenuhi kriteria inklusi namun belum dilakukan USG doppler untuk menentukan apakah subyek penelitian sudah didapatkan trombosis vena dalam yang kemudian akan dilakukan observasi selama 90 hari kedepan untuk mengetahui apakah didapatkan trombosis vena dalam dikemudian hari. Gambar 6 merupakan proses berjalannya penelitian.



Gambar 5. Proses penelitian

Pada gambar 6 didapatkan subyek yang dilakukan skrining faktor risiko trombosis vena dalam selama rawat inap sebanyak 230 subyek. Berdasarkan penghitungan skor Padua, subyek dengan risiko tinggi trombosis vena dalam selama rawat inap sebanyak 146 subyek dan risiko rendah sebanyak 84 subyek. Pada subyek dengan risiko tinggi didapatkan trombosis vena dalam pada pemeriksaan USG doppler awal sebanyak 9 subyek, sedangkan pada subyek dengan risiko rendah didapatkan sebanyak 1 subyek. Pada subyek dengan risiko tinggi, selama observasi penelitian didapatkan subyek yang *loss to follow up* sebanyak 18 subyek, meninggal dunia sebanyak 34 subyek dan subyek mengundurkan diri dari penelitian sebanyak 10 subyek. Pada subyek dengan risiko rendah, didapatkan *loss to follow up* sebanyak 14 subyek, meninggal dunia sebanyak 3 subyek dan mengundurkan diri dari penelitian sebanyak 8 subyek. Subyek yang menyelesaikan penelitian pada kelompok dengan risiko TVD tinggi sebanyak 75 subyek dan rendah sebanyak 58 subyek.

1. Karakteristik dasar subyek

Karakteristik dasar subyek penelitian meliputi usia, jenis kelamin, problem saat rawat inap meliputi keganasan, kelainan hematologi, kelainan paru, kelainan kardiovaskuler, kelainan saluran cerna dan hati, kelainan endokrin, kelainan ginjal, kelainan neurologi, kelainan reumatologi dan infeksi serta *length of stay* (LOS) subyek selama dirawat di rumah sakit. Tabel 6 menjelaskan mengenai karakteristik subyek penelitian yang dibedakan berdasarkan kategori risiko terjadinya TVD yang dilakukan penilaian saat rawat inap di rumah sakit yang akan diobservasi selama 90 hari kedepan.

Tabel 6. Karakteristik dasar subyek penelitian berdasarkan risiko TVD menggunakan *Padua prediction score*

Karakteristik dasar	Kategori risiko TVD				p-value
	Risiko Tinggi		Risiko rendah		
	n	%	n	%	
Usia (tahun), rerata \pm SB; (minimal-maksimal)	52,57 \pm 13,68	(18-83)	50,9 \pm 13,89	(20-73)	0,484 ^a
Jenis kelamin					
Laki-laki	36	57,14	27	42,86	0,868 ^b
Perempuan	39	55,71	31	44,29	
Problem saat rawat inap					
Keganasan	45	56,25	35	43,75	NA
Kelainan hematologi	6	37,5	10	62,5	
Kelainan paru	4	80	1	20	
Kelainan kardiovaskuler	2	100	0	0	
Kelainan saluran cerna	1	50	1	50	
Kelainan endokrin	5	100	0	0	
Kelainan ginjal	3	50	3	50	
Kelainan neurologis	2	28,57	5	71,43	
Kelainan reumatologi	1	33,33	2	66,67	
Infeksi	6	85,71	1	14,29	
<i>Length of stay (hari)</i> rerata \pm SB; (min-maks)	10,67 \pm 5,58	(4-43)	8,94 \pm 4,95	(3-27)	0,067 ^a

Keterangan ^aUji T Tidak berpasangan

^bUji *Chi-square*

NA: *Not available*

Pada tabel 6, usia subyek pada kelompok risiko tinggi TVD 52,57 \pm 13,68 tahun dengan usia termuda 18 tahun dan usia tertua 83 tahun sedangkan subyek pada kelompok risiko tinggi TVD berusia relatif lebih muda 50,9 \pm 13,89 tahun dengan usia termuda 20 tahun dan tertua 73 tahun dengan nilai p 0,484. Subyek laki-laki dan perempuan memiliki proporsi yang tinggi dengan risiko tinggi TVD dengan jumlah 57,14% pada laki-laki dan 55,71% pada perempuan dengan nilai p 0,868. Problem utama saat rawat inap pada subyek berupa keganasan sebanyak 56,25% pada risiko tinggi dan 43,75% pada risiko rendah; kelainan hematologi 37,5% pada risiko tinggi dan 62,5% pada risiko rendah; kelainan paru 80% risiko tinggi dan 20% risiko rendah;

kelainan kardiovaskuler 100% berisiko tinggi; kelainan saluran cerna dan hati 50% risiko tinggi dan 50% risiko rendah; kelainan endokrin 100% risiko tinggi; kelainan ginjal 50% risiko tinggi dan 50% risiko rendah; kelainan neurologis 28,57% risiko tinggi dan 71,43% risiko rendah; kelainan reumatologi 33,33% risiko tinggi dan 66,67% risiko rendah; infeksi 85,71% risiko tinggi dan 14,29% risiko rendah. *Length of stay* (LOS)/lama rawat pada subyek dengan risiko tinggi $10,67 \pm 5,58$ hari dengan rawat inap terpendek 4 hari dan terlama 43 hari sedangkan pada subyek dengan risiko rendah $8,94 \pm 4,95$ hari dengan rawat inap terpendek 3 hari dan terlama 27 hari dengan nilai p 0,067.

2. Uji diagnostik model penilaian risiko *padua prediction score*

Model penilaian risiko padua merupakan model penilaian yang dilakukan saat pasien rawat inap untuk mencegah kejadian TVD. Tabel 7 menjelaskan mengenai uji diagnostik meliputi akurasi, sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif, rasio kemungkinan positif dan rasio kemungkinan negatif.

Tabel 7. Uji diagnostik

Jenis pemeriksaan	USG doppler TVD			Uji Diagnostik							
	Ya	Tidak	Total	Akurasi	Sens	Spes	NDP	NDN	RKP	RKN	
Risiko TVD	Tinggi (skor Padua ≥ 4)	9	66	75	49,62%	90%	46,34%	12%	98,28%	1,677	0,216
	Rendah (skor Padua <4)	1	57	58							
		10	123	133							

Keterangan :
 Sens : Sensitivitas
 NDP : Nilai duga positif
 RKP : Rasio kemungkinan positif
 Spes : Spesifisitas
 NDN : Nilai duga negatif
 RKN : Rasio kemungkinan negatif

Berdasarkan tabel 7, didapatkan subyek dengan risiko tinggi TVD berdasarkan skor Padua terdapat 9 orang (12%) terbentuk TVD dan 66 orang (88%) tidak terjadi TVD pada 90 hari observasi melalui pemeriksaan USG doppler sedangkan pada subyek dengan risiko rendah TVD didapatkan 1 orang (1,72%) terjadi TVD dan 57 orang (98,28%) tidak terjadi TVD. Pada uji diagnostik didapatkan nilai akurasi 49,62%; sensitivitas 90%; spesifisitas 46,34%; NDP 12%; NDN 98,28%; RKP 1,677 dan RKN 0,216. Risiko relatif pada penelitian ini adalah 6,96 (p-value 0,024; IK 95% 0,955-63,23).

Tabel 8. Trombosis vena dalam berdasarkan komponen penilaian padua pada subyek yang terdiagnosis TVD

Komponen penilaian <i>Padua prediction score</i>	Skor	Trombosis vena dalam (USG doppler)				p-value
		Ya		Tidak		
		n	%	n	%	
1) Kanker pada pasien dengan metastasis lokal atau luas dan atau pada pasien yang menjalani kemoterapi atau radioterapi yang sudah berjalan selama 6 bulan	3	8	80	69	56,09	0,126 ^a
2) Riwayat tromboemboli vena	3	0	0	0	0	NA
3) Mobilitas yang menurun pada pasien tirah baring (pada pasien dengan keterbatasan mobilitas atau adanya anjuran dari dokter) lebih dari 3 hari.	3	10	10	69	56,09	0,004 ^a
4) Diketuainya kondisi trombofilik yakni defek pada antitrombin, protein C atau S, faktor V <i>Leiden</i> , G20210A mutasi protrombin, sindrom antifosfolipid	3	0	0	0	0	NA
5) Trauma atau tindakan operasi kurang dari 1 bulan	2	3	30	12	9,76	0,086 ^a
6) Usia tua \geq 70 tahun	1	1	10	5	4,07	0,62 ^a
7) Gagal nafas atau gagal jantung	1	3	30	8	6,5	0,037 ^a
8) Stroke iskemik atau infark miokard akut	1	1	10	3	2,44	0,729 ^a
9) Infeksi akut atau kelainan reumatologi	1	6	60	37	30,08	0,061 ^a
10) Obesitas dengan indeks massa tubuh > 30	1	1	10	7	5,69	0,474 ^a
11) Mendapatkan terapi hormonal	1	3	30	7	5,69	0,28 ^a

Keterangan: ^aFisher exact NA: *Not available*

Tabel 8 menjelaskan mengenai komponen penilaian risiko padua yang dihubungkan dengan kejadian trombosis pada 10 orang subyek penelitian. Pada komponen nomor 1, didapatkan 8 subyek (80%) TVD dan 69 subyek (56,09%) tidak didapatkan TVD pada observasi selama 90 hari dengan nilai p 0,126. Pada komponen nomor 2 dan nomor 4 tidak didapatkan subyek. Pada komponen nomor 3 didapatkan 3 subyek (30%) TVD dan 69 subyek (56,09%) tidak didapatkan TVD pada observasi selama 90 hari dengan nilai p 0,004. Pada komponen nomor 5, didapatkan 3 subyek (30%) TVD dan 12 subyek (9,76%) tidak didapatkan TVD pada observasi selama 90 hari dengan nilai p 0,086. Pada komponen nomor 6, didapatkan 1 subyek (10%) TVD dan 5 subyek (4,07%) tidak didapatkan TVD pada observasi selama 90 hari dengan nilai p 0,624. Pada komponen nomor 7, didapatkan 3 subyek (30%) TVD dan 8 subyek (6,5%) tidak didapatkan TVD pada observasi selama 90 hari dengan nilai p 0,037. Pada komponen nomor 8, didapatkan 1 subyek (10%) TVD dan 3 subyek (2,44%) tidak didapatkan TVD pada observasi selama 90 hari dengan nilai p 0,729. Pada komponen nomor 9, didapatkan 6 subyek (60%) TVD dan 37 subyek (30,08%) tidak didapatkan TVD pada observasi selama 90 hari dengan nilai p 0,061. Pada komponen nomor 10, didapatkan 1 subyek (10%) TVD dan 7 subyek (5,69%) tidak didapatkan TVD pada observasi selama 90 hari dengan nilai p 0,474. Pada komponen nomor 11, didapatkan 3 subyek (30%) TVD dan 7 subyek (5,69%) tidak didapatkan TVD pada observasi selama 90 hari dengan nilai p 0,729

3. Analisis survival skor padua dengan terbentuknya TVD

Pembentukan TVD membutuhkan waktu yang cukup lama dengan faktor risiko yang menyebabkan cepat atau lambat terbentuknya trombus pada vena. Menurut trias

Virchow, trombus dapat terbentuk akibat dari adanya cedera pada pembuluh darah, kondisi hiperkoagabilitas dan stasis aliran darah. Tabel 9 menjelaskan mengenai subyek yang terbentuk TVD selama observasi.

Tabel 9. Kejadian trombosis vena dalam selama observasi pada subyek penelitian

Subyek	Faktor risiko padua	Skor	Risiko	Terdiagnosis TVD
40	1, 3	6	Tinggi	90 hari
45	1,3,5,11	9	Tinggi	88 hari
53	1,3,5,11	9	Tinggi	83 hari
55	1,3,7,9	8	Tinggi	81 hari
56	1,3,7,9	8	Tinggi	90 hari
112	1,3,5,9	9	Tinggi	90 hari
120	1,3,9,11	8	Tinggi	85 hari
129	1,3,7,9	8	Tinggi	75 hari
131	3,9,11	5	Tinggi	90 hari
132	3	3	Rendah	96 hari

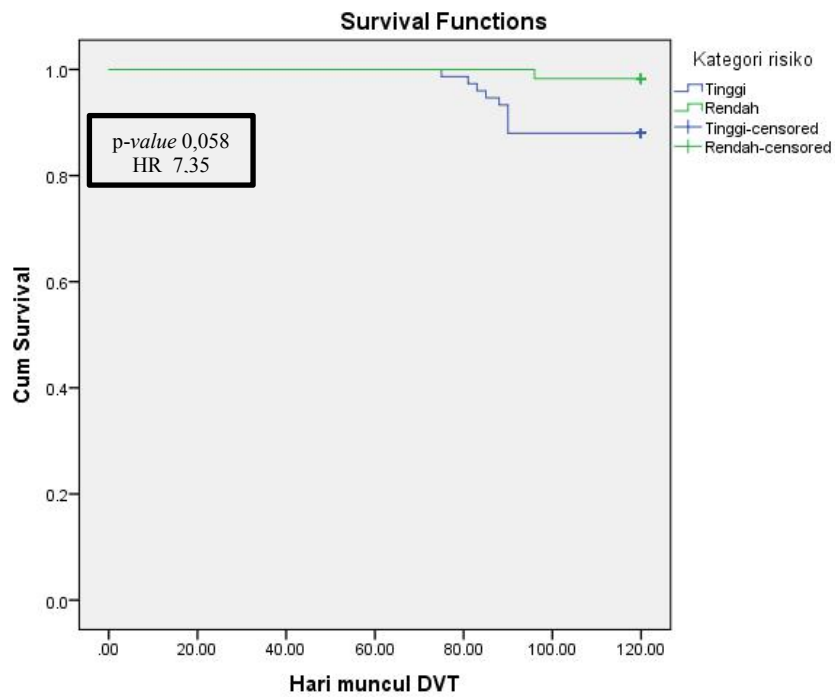
Keterangan :

(1) kanker pada pasien dengan metastasis lokal atau luas dan/atau pada pasien yang menjalani kemoterapi atau radioterapi yang sudah berjalan selama 6 bulan, (2) riwayat tromboemboli vena, (3) mobilitas yang menurun pada pasien tirah baring lebih dari 3 hari, (4) diketahuinya kondisi trombofilik yakni defek pada antitrombin; protein C atau S; faktor V Leiden; G20210A mutasi protrombin; sindrom antifosfolipid, (5) trauma atau tindakan operasi kurang dari 1 bulan (6) Usia ≥ 70 tahun (7) gagal nafas atau gagal jantung, (8) stroke iskemik atau infark miokard akut (9) infeksi akut atau kelainan reumatologi (10) obesitas dengan indeks massa tubuh ≥ 30 dan (11) mendapatkan terapi hormonal

Berdasarkan tabel 9, faktor risiko terbentuknya TVD banyak pada subyek dengan kanker pada pasien dengan metastasis lokal atau luas dan atau pada pasien yang menjalani kemoterapi atau radioterapi yang sudah berjalan selama 6 bulan dan mobilitas yang menurun pada pasien tirah baring lebih dari 3 hari.

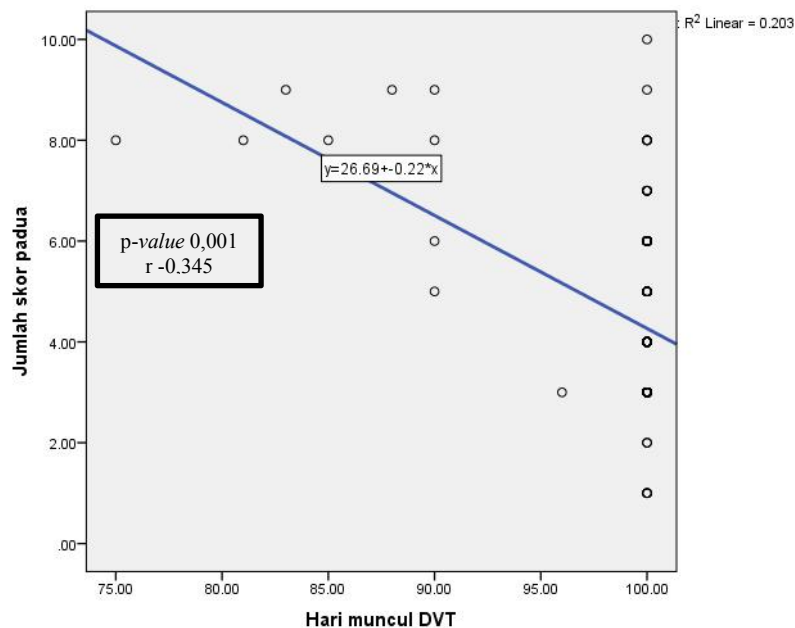
Untuk mengetahui apakah didapatkan pengaruh jumlah skor padua dengan percepatan pembentukan TVD dilakukan analisis survival. Gambar 7 yakni kurva

kaplan-meier menjelaskan mengenai adanya pengaruh jumlah skor padua dengan percepatan pembentukan TVD.



Gambar 6. Kurva *kaplan-meier* jumlah skor padua dan hari terbentuk TVD

Pada gambar 7 didapatkan hasil kurva kaplan-meier, subyek dengan risiko tinggi TVD berdasarkan penilaian skor padua memiliki risiko terjadi TVD dikemudian hari lebih tinggi 7 kali dibandingkan subyek dengan risiko rendah.



Gambar 7. Scatter plot hubungan jumlah skor padua dengan percepatan TVD

Gambar 7 menjelaskan mengenai adanya korelasi antara jumlah skor padua dengan percepatan TVD pada subyek. Berdasarkan uji spearman, didapatkan korelasi antara jumlah skor padua dengan percepatan TVD. Semakin tinggi skor padua maka semakin cepat terbentuk TVD dikemudian hari secara signifikan dengan kekuatan korelasi lemah (p-value 0,001 dan r -0,345).

B. Pembahasan

Trombosis vena dalam merupakan kondisi terbentuknya massa bekuan darah pada vena. Terdapat 3 kondisi yang dapat menjadi faktor risiko terjadinya TVD yakni adanya cedera vaskuler, kondisi hiperkoagulabilitas dan adanya stasis aliran darah. Model penilaian klinis pretes probabilitas dugaan TVD dengan menggunakan *Wells Score* sudah menjadi pemeriksaan rutin pada pasien yang diduga menderita TVD di rumah sakit. Akan tetapi kematian akibat emboli paru sebesar 20% pada penderita sekalipun sudah diberikan antikoagulan (Hirsh, 1996). Oleh karena itu diperlukan penilaian faktor

risiko kejadian TVD pada pasien yang belum terdiagnosis sangat penting agar tindakan pencegahan TVD dapat dilakukan secara dini. Penelitian ini merupakan penelitian diagnostik untuk menilai apakah *Padua Prediction Score* memiliki nilai diagnostik yang baik untuk dijadikan sumber modilitas diagnostik kejadian TVD dikemudian hari pada pasien yang di rawat inap dengan faktor risiko TVD.

Pada penelitian ini didapatkan subyek dengan risiko tinggi TVD berdasarkan skor Padua terdapat 9 orang (12%) terbentuk TVD dan 66 orang (88%) tidak terbentuk TVD pada 90 hari observasi melalui pemeriksaan USG doppler sedangkan pada subyek dengan risiko rendah TVD didapatkan 1 orang (1,72%) terbentuk TVD dan 57 orang (98,28%) tidak terbentuk TVD.

Penelitian ini juga mendapatkan hasil bahwa dari 10 subyek yang terbentuk TVD, faktor risiko terbentuknya TVD banyak pada subyek dengan kanker pada pasien dengan metastasis lokal atau luas dan atau pada pasien yang menjalani kemoterapi atau radioterapi yang sudah berjalan selama 6 bulan sebanyak 80% dan mobilitas yang menurun pada pasien tirah baring lebih dari 3 hari sebanyak 100%. Barbar *et al* (2010), mendapatkan juga faktor risiko kanker pada pasien dengan metastasis lokal atau luas dan atau pada pasien yang menjalani kemoterapi atau radioterapi yang sudah berjalan selama 6 bulan dan mobilitas yang menurun pada pasien tirah baring lebih dari 3 hari terbanyak menyebabkan TVD.

Imobilisasi meningkatkan risiko TVD berhubungan dengan aliran darah yang stasis pada sistem vena. Bentuk imobilisasi minor setelah pembedahan minor atau terluka dihubungkan dengan risiko trombosis. Keganasan meningkatkan risiko 5-6 kali terjadinya TEV, kanker tulang, ovarium, otak, pankreas dan limfoma dihubungkan

dengan insidensi paling tinggi terjadinya trombosis dalam 6 bulan setelah terdiagnosis kanker. Kanker ovarium, pankreas, paru, lambung dan hematologi mempunyai insidensi tinggi terjadinya TEV pada tahun sebelum diagnosis kanker menunjukkan suatu peran kanker yang tersembunyi pada trombosis (Cushman, 2007). Kanker sendiri dapat menyebabkan penekanan pembuluh darah vena, bahkan pasien kanker yang mengalami TEV diterapi dengan *low molecular weight heparin* dan terapi dilanjutkan sampai kanker mendapat pengobatan akan mencegah kekambuhan TEV (Fennerty, 2006).

Keganasan atau kemoterapi yang digunakan sebagai pengobatan keganasan, dapat menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah. Keganasan dapat mempengaruhi aliran melalui efek mekanik pada pembuluh darah sekitar tumor. Disamping itu, angiogenesis yang diinduksi oleh tumor menghasilkan pembuluh darah yang kompleks dengan aliran darah yang abnormal. Mikrovaskular di sekitar tumor mengalami peningkatan permeabilitas terhadap protein, antara lain fibrinogen. Kemungkinan hal tersebut diakibatkan sel tumor menghasilkan *vascular permeability factor* atau *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Selain meningkatkan permeabilitas, VEGF juga mengatur angiogenesis dan menginduksi ekspresi faktor jaringan, sehingga terjadi deposisi fibrin ekstrasvaskuler. Pada keganasan, kondisi hipergulabilitas disebabkan oleh adanya aktivitas prokoagulan sel tumor, yaitu faktor jaringan dan *cancer procoagulan* (CP). Faktor jaringan berfungsi sebagai reseptor dan kofaktor F VII, sedangkan CP adalah protease sistein yang memecah F X secara langsung tanpa F VIIa. Sel tumor juga menyediakan permukaan untuk pembentukan kompleks protrombinase karena F Va dan F Xa dapat menempel pada permukaan sel

tumor. Selain itu kemoterapi menyebabkan penurunan peran antikoagulan alamian (protein C dan protein S) (Tajoedin, 2014).

Pada uji diagnostik didapatkan nilai sensitivitas 90%; spesifisitas 46,34%; akurasi 49,62%; NDP 12%; NDN 98,28%; RKP 1,677 dan RKN 0,216. Hasil yang serupa didapatkan oleh Barbar *et al* (2010), dimana pada pasien dengan risiko tinggi berdasarkan klasifikasi risiko *Padua score*, didapatkan sebanyak 31 dari 283 pasien (10,95%) didapatkan TVD sedangkan pada pasien dengan risiko rendah didapatkan sebanyak 2 dari 711 pasien (0,28%). Berdasarkan hasil dari uji diagnostik tersebut maka, skor padua dapat memilah subyek dengan risiko tinggi akan menjadi TVD dikemudian hari dengan sensitivitas 90% serta akan memilah subyek dengan risiko rendah tidak akan menjadi TVD dikemudian hari sebesar 46,34% dengan akurasi pemeriksaan 49,62%. Nilai duga positif 12% artinya probabilitas pasien rawat inap akan terjadi TVD dikemudian hari sebesar 12% bila memiliki nilai padua yang tinggi. Nilai duga negatif 98,28% artinya probabilitas pasien untuk tidak terjadi TVD dikemudian hari sebesar 98,28% bila memiliki nilai padua yang rendah. Hasil uji diagnostik pada penelitian ini adalah positif karena nilai rasio kemungkinan positif lebih besar dari 1 yaitu 1,677. Rasio kemungkinan negatif pada penelitian ini 0,216 artinya proporsi pasien TVD yang memiliki nilai padua yang rendah berdasarkan model penilaian risiko padua dibandingkan dengan proporsi pasien tidak TVD dengan nilai padua rendah adalah 0,216.

Pada penelitian ini juga didapatkan korelasi antara jumlah skor padua dengan percepatan TVD. Subyek dengan risiko tinggi memiliki risiko terjadi TVD dikemudian hari lebih tinggi 7 kali dibandingkan subyek dengan risiko rendah. Semakin tinggi skor

padua maka semakin cepat terbentuk TVD dikemudian hari secara signifikan dengan kekuatan korelasi lemah. Barbar *et al* (2010), mendapatkan hasil HR yang lebih besar, pasien dengan risiko tinggi memiliki risiko terjadinya TVD dikemudian hari sebanyak 32 kali dibandingkan dengan risiko rendah. Akurasi pemeriksaan juga lebih tinggi yakni 74,44% dibandingkan dengan penelitian yang saat ini dilakukan. Akurasi pemeriksaan lebih rendah pada penelitian ini dapat disebabkan karena adanya nilai risiko padua yang tinggi lebih banyak tidak terdapat TVD sehingga menyebabkan nilai akurasi lebih rendah dibawah 50%.

Peneliti lain melakukan penelitian mengenai model penilaian risiko TVD yakni Angelini *et al* (2016), didapatkan 327 kejadian VTE (1,7%) pasien yang diobservasi. Kejadian VTE terjadi saat di rumah sakit sebanyak 15,6% dan selama observasi 90 hari sebanyak 84,4%. Pada penelitian ini juga membandingkan titik potong nilai masing-masing skor untuk menjadikan pasien berisiko tinggi atau rendah. Pada Skor Padua ≥ 4 , Caprini ≥ 5 , Improve ≥ 2 dan Canclot ≥ 3 .

BAB V

PENUTUP

A. Simpulan

Model penilaian risiko trombosis vena dalam dengan menggunakan *Padua prediction score* didapatkan sensitivitas 90%; spesifisitas 46,34%; nilai akurasi 49,62%; nilai duga positif 12% dan nilai duga negatif 98,28%.

B. Saran

1. *Padua prediction score* dapat dijadikan modalitas sebagai skrining penilaian risiko kejadian TVD pada pasien rawat inap sehingga dapat mencegah risiko terjadinya TVD dikemudian hari karena memiliki sensitivitas yang tinggi namun spesifisitas yang rendah
2. Diperlukan penelitian lanjutan yakni berupa pemberian tromboprolifaksis pada pasien rawat inap dengan risiko TVD yang tinggi berdasarkan kriteria *padua prediction score* sehingga dapat menurunkan angka kejadian TVD dikemudian hari.

DAFTAR PUSTAKA

- Angelini, DE., Greene, MT., Wietzke, JN., Flanders, SA., Sood, SL. 2016. A Novel Risk Assessment Model to Predict Venous Thromboembolism (VTE) in Cancer Inpatients: The Canclot Score. *Blood* 128:1181;
- Bailey, A., Acantlebury, D., Smyth, S. 2009. Thrombosis and Thrombotic in Women. *Arterioscler Therom Vasc Biol*, 29; 284-88
- Baglin, T., Gray, E., Greaves, M., Hunt, B.J. Keeling, D., Machin, S., Mackie,I., Makris,M., Nokes, T., Perry, D., Tait, RC., Walker, I., Watson, H. 2010. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*, 149, 209–220
- Bakta, IM. 2007. Hematologi Klinik Ringkas. EGC. Jakarta
- Barbar, S., Noventa, F., Rosetto, V., Ferrari, A. Brandolin, B., Perlati, M., De Bon, E., Tormene, D., Pagnan, A., Prandoni, P. 2010. A Risk Assesment Model (RAM) for The Identification of Hospitalized Medical Patient at Risk for Venous thromboembolism: The Padua Prediction Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8. Halaman 2450-2457
- Bates, S., Ginsberg, G. Treatment of Deep Vein Trombosis. 2004. *N Engl J Med*, 351: 268 – 77
- Bick, R.L. 2003. Introduction of Thrombosis Proficient and Const-Effectiveness Approches to Thrombosis. *Hematology Oncol. Clin. Am* 17: 1-8
- Buller, H.R., Van Doormall, F.F., Van-sluis, G.L.,Kamphuisen, P.W. 2007. *J Thromb Haemost.* 5 (suppl.1) 246-54
- Cushman, M. 2007. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin haematol*, 44(2):62-9
- Dahlan, M.S. 2009. Penelitian Diagnostik. Penerbit Salemba Medika. Jakarta
- Dresang, L., Fontaine, P., Leeman, L. King, V.J. 2008. Venous Thromboembolism During Pregnancy. *Am fam Physician*, 77(12):1709-1716
- Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, SL., Longo, D.L., Jameson., J.L., Loscalzo, J. 2008. Oncology and Hematology in Harrison's Principle of Internal Medicine, Volume 1, 17th edition, the Mc Graw-Hill Companies, USA.
- Fennerty, A. 2006. Venous Thromboembolic Disease and cancer. *Postgrad Med J*, 82: 642-8
- Frycz-Kurek, AM., Gierlotka, M., Gąsior, M., Wilczek, K., Lekston, A., Kalarus, Z., Poloński L. Patients with no significant lesions in coronary arteries and ST-segment elevation myocardial infarction have worse outcome than patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: analysis from PL-ACS Registry. *Kardiol Pol.* 2010 Nov;68(11):1211-7.
- Gerpen, R.V., Mast, M.E. 2003. Thromboembolic Disorder in Cancer. *Clinical journal of Oncology Nursing*, 8(3): 289-7
- Goldhaber, S. Risk factor for Venous Thromboembolism. *Journal of The American Collage of Cardiology*, 56: 1-7
- Goldhaber, R.V. 1998. Pulmonary embolism. *N Eng J Med*, 339(2): 93-104
- Hirsh, J., Lee A. 2004. How We Diagnose and Treat Deep vein Thrombosis, *Blood*, 99: 3102-3110

- Hirsh, J., Hoak, J. 1996. Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2122-2245
- Jaffer, AK., Amin, AH., Brotman, DJ., Deitelzweigh, SB., McKean, SC., Spyropoulos, AC. 2008. Prevention of Venous Thromboembolism in The Hospital Medical Patient. *Cleveland Clinic Journal of Medicine Volume 75*. S7-S16
- JSC Guidelines. Guideline for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Pulmonary thromboembolism and Deep Vein Thrombosis. 2009. *Circulation: 75*; 1258-1281
- Kahn, S.R., Morrison, D.R., Cohen, J.M., Emed, J., Tagalakis, V., Roussin, A., Geerts W. 2013. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism. *The Cochrane Library Issue 7* available from: URL:<http://www.thecochranelibrary.com>
- Kelly, J. Rudd, A., Lewis, R.R., Hunt, B.J. 2001. Screening for Subclinical Deep Vein Thrombosis. *Q J Med*. 94: 511-519
- Kern, KB., Lotun, K., Patel, N., Mooney, MR., Hollenbeck, RD., McPherson, JA., McMullan, PW., Unger, B., Hsu, CH., Seder, DB. Outcomes of Comatose Cardiac Arrest Survivors With and Without ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Importance of Coronary Angiography. ACC : CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS VOL. 8, NO. 8, 2015
- Lipe, B., Ornstein, D.L. 2011. Deficiencies of Natural Anticoagulants, Protein C, Protein S, and Antithrombin. *Circulation*. 2011;124:e365-e368
- Marik, EP., Plante, LA. 2008. Current Concept Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *N Engl J Med*;359:2025-33
- Martin, E.A.S., Steininger, C.A.L., Keopke., J.A. 1998. Clinical Haematology: Principle, Procedures, Correlations, Second edition, Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia, New York
- Middeldorp, S. 2011. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis* 31:275–281
- NCCN. 2008. Clinical Practice Guidelines in Oncology v2.2008 in: Venous Thromboembolic Disease. National Comprehensive Cancer Network, available from URL://<http://www.nccn.org>
- NICE. 2012. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. NICE clinical guideline 144
- Oesman, F., Setiabudi, R.D. 2007. Fisiologi Hemostasis dan Fibrinolisis. UI. Jakarta.
- Patterson, B., Hinchliffe R., Loftus I. Indications for Catheter-Directed Thrombolysis in The Management of Acute Proximal Deep venous Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30, 2010, 30: 669-674
- Pop, T.R., Vesa, S.C., Triva, A.P., Crisana S., Buzoianu A.D. PAI-1 4G/5G and MTHFR C677T polymorphisms increased the accuracy of two prediction scores for the risk of acute lower extremity deep vein thrombosis. *Rom J Morphol Embryol* 2014, 55(1):153–157
- Purwanto, T. 2004. Faktor-faktor risiko dan diagnosis vena khususnya trombosis vena dalam dan tromboemoli paru dalam naskah lengkap pertemuan ilmiah tahunan VI Ilmu Penyakit Dalam, 115-132
- Sastroasmoro, S., Ismael, S. 2010. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Edisi ke-3. CV Sagung Seto. Jakarta

- Scarvelis, D., Wells, P.S. 2006. Diagnosis and Treatment of Deep Vein Thrombosis. *CMAJ*. 175(9): 1087-91
- Setiabudi, R.D. 2007. Patofisiologi Trombosit dalam Hemostasis dan Trombosis. FKUI. Jakarta
- Sousou, T., Khorana, A. 2009. New Insight into Cancer-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 316-20
- Suharti, S. 2009. Dasar-Dasar Hemostasis dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi kelima Jilid II. Interna Publishing. Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit dalam. Jakarta. Halaman 1293 - 1230
- Sukrisman, L. 2009. Trombosis Vena Dalam dan Emboli Paru dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Kelima jilid II. Interna Publishing. Jakarta. Halaman 1354 – 1356
- Tajoedin, H. 2014. Kondisi Hiperkoagulabilitas dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II edisi VI. Jakarta: Interna publisher. Halaman 2809-2817
- Tovey, C., Wyatt, S. 2003. Diagnosis, investigation, and management of deep vein Thrombosis. *BMJ* Vol 326 halaman 1180-1184
- Wakefield, T., Myers D., Henke P. Mechanism of Venous Thrombosis and Resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28: 387-91
- Watanabe, R., Wada, H., Mori, Y., Nakasaki, T., Sawa, H., Shiku, H. 1999. Plasma D-Dimer Levels in Patients with Deep Vein Thrombosis, *Rinsho byori*, 47:887-90
- Wells, P., Owen, C., Doucette, S. 2006. Does this Patient Have Deep Vein Thrombosis? *J Am Med Assoc*, 295: 199-07
- Wulansih, D., Kurnianda, J., Widayati, K. 2012. Uji akurasi dan Presisi Model Klinis Pretes probabilitas dugaan TVD dari Wells untuk mendiagnosis TVD pada pasien-pasien di RSUP Dr. Sardjito (Tesis). Fakultas Kedokteran UGM. Yogyakarta.
- Zhu, L., Wang, JG., Liu, M., Guo, XJ., Guo, YL., Guo, YM., Wang, C. 2009. Value of combined wells score and D-dimer test on diagnosing patients with deep venous thrombosis. *Zhonghua XinXue Guan Bing ZaZhi*. Sep 37(9):818-22.
- Zierler, BK., 2004. Ultrasonography and Diagnosis of Venous Thromboembolism. American Heart Association, published in *Circulation*. 109:I-9-I-14
- Zhou, HX., Tang, YJ., Wang, L., Xiao, J., Wang, B., Yang, J., Luo, D., Li, J., Chen, XL., Feng, YL., Yi, Q. 2013. Validation of a Venous Tromboembolism Risk Assesment Model in Hospitalized Chinese Patients: A Case-Control Study. *Journal of Artherosclerosis and Thrombosis*. Vol 21 No 3 halaman 261 – 272

--	--	--

LEMBAR INFORMASI PENELITIAN

Saya, dr. Iswandi Darwis dari Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta akan melakukan penelitian yang berjudul Uji diagnostik Model Penilaian Risiko trombosis vena dalam dengan *Padua Prediction Score*. Penelitian ini bertujuan untuk menilai akurasi (ketepatan), sensitivitas (kepekaan), spesifitas (kekhususan) dan nilai duga model penilaian risiko *Padua Prediction Score* untuk mengetahui adanya sumbatan pembuluh darah. Saya bermaksud mengajak bapak/ibu/saudara untuk ikut serta dalam penelitian ini. Penelitian ini membutuhkan sekitar 230 pasien, dengan jangka waktu 1 tahun. keikutsertaan masing-masing pasien sekitar 3 bulan.

A. Kesukarelaan untuk ikut penelitian

Anda bebas memilih keikutsertaan dalam penelitian ini tanpa ada paksaan. Bila Anda sudah memutuskan untuk ikut, Anda juga bebas untuk mengundurkan diri/ berubah pikiran setiap saat tanpa dikenai denda atau pun sanksi apapun. Bila Anda tidak bersedia untuk berpartisipasi maka Anda tetap akan diberikan pelayanan yang baik di RSUP Dr.Sardjito

B. Prosedur Penelitian

Apabila Anda bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini, Anda diminta menandatangani lembar persetujuan ini rangkap dua, satu untuk Anda simpan, dan satu untuk untuk peneliti. Prosedur selanjutnya adalah:

1. Anda akan dilakukan pemeriksaan lengkap wawancara, pemeriksaan jasmani dan evaluasi catatan rekam medis untuk mendapatkan data dasar penelitian
2. Anda akan dilakukan penilaian risiko dengan skor prediksi Padua untuk diklasifikasikan kedalam risiko rendah atau risiko tinggi untuk kejadian penyumbatan pembuluh darah vena
3. Anda akan dilakukan pemeriksaan USG pembuluh darah untuk skrining
4. Kemudian anda akan dilakukan pemeriksaan ulang USG pembuluh darah bila ada tanda klinis pembekuan darah di pembuluh darah vena dikemudian hari atau setelah 90 hari setelah pemeriksaan USG pembuluh darah awal
5. Biaya penelitian ditanggung oleh peneliti
6. Bila dalam perjalanan penelitian anda merasa keberatan dengan penelitian ini, sewaktu-waktu boleh mengundurkan diri atas keputusan pribadi dengan atau tanpa memberitahu peneliti melalui telepon

C. Kewajiban subyek penelitian

Sebagai subyek penelitian, bapak/ibu/saudara berkewajiban mengikuti aturan atau petunjuk penelitian seperti yang tertulis di atas. Bila ada yang belum jelas, bapak/ibu/saudara bisa bertanya lebih lanjut kepada peneliti. Anda diminta untuk mengisi kuesioner penilaian risiko penyumbatan pembuluh darah vena dan dilakukan pemeriksaan jasmani dan USG pembuluh darah pada bulan pertama dan akhir bulan ketiga atau bila ditemukan tanda-tanda sumbatan pembuluh darah vena.

D. Risiko

Pada penelitian ini anda akan diminta untuk dilakukan pemeriksaan USG pembuluh darah 2 kali. Pertama saat Anda dirawat dan kedua pada bulan ketiga atau apabila ditemukan tanda-tanda penyumbatan pembuluh darah kaki seperti bengkak, panas dan nyeri. Tentunya akan menyita waktu anda untuk datang lagi ke rumah sakit. Kami juga

akan melakukan follow up mingguan untuk menanyakan kondisi penyakit anda melalui telepon atau SMS yang akan mengganggu waktu anda.

E. Manfaat

Anda dapat mengetahui hasil pemeriksaan yang berkaitan dengan kondisi sakit saat ini dan mengetahui faktor risiko kejadian penyumbatan pembuluh darah vena.

F. Kerahasiaan

Penelitian akan dilaksanakan berdasarkan pedoman metode uji klinis yang baik, sebuah standar etika dan kualitas penelitian tingkat internasional dalam melakukan penelitian yang melibatkan manusia. Penelitian ini menggunakan persetujuan dari komisi etika penelitian biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta serta ijin dari Direktur RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Data identitas Anda (usia, jenis kelamin, dll) dan informasi medis akan dicatat dan dipakai untuk tujuan ilmu pengetahuan oleh peneliti. Semua informasi yang dicatat tidak akan mencantumkan data identitas peserta. Nama Anda bersifat rahasia dan tidak akan muncul pada laporan penelitian. Peserta hanya dapat dikenali dari nomor pesertanya. Data identitas dan nomor peserta penelitian disimpan oleh peneliti. Data Anda akan tetap bersifat rahasia sesuai dengan hukum dan peraturan yang berlaku. Jika Anda ingin mendapatkan informasi tentang hasil penelitian ini, silahkan menghubungi peneliti

G. Kompensasi

Bapak/ibu/saudara akan mendapatkan uang ganti transportasi sebesar Rp 50.000 sesuai dengan jarak untuk datang ke tempat penelitian ini serta uang lelah pengganti penghasilan yang hilang akibat berpartisipasi dalam penelitian ini sebesar Rp 50.000 yang diberikan pada pemeriksaan USG pembuluh darah yang kedua pada bulan ketiga atau apabila terdapat gejala penyumbatan pembuluh darah vena.

H. Pembiayaan

Semua biaya yang terkait penelitian akan ditanggung oleh peneliti

I. Informasi tambahan

Setelah kami menyelesaikan penelitian ini, semua data yang kami dapatkan akan kami analisa untuk membuat laporan penelitian. Proses ini akan memakan waktu beberapa bulan. Setelah selesai, hasil penelitian secara umum akan kami berikan pada Anda.

Informasi lebih lanjut bisa menghubungi dr. Iswandi Darwis nomor telepon 081287635855 dengan email iswandi.darwis@gmail.com

Bapak/ ibu/ saudara juga dapat menanyakan tentang penelitian kepada Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran UGM (Telp. 0274-588688 ext 17225 atau +62811-2666-869; email: mhrec_fmugm@ugm.ac.id).

PERSETUJUAN KEIKUTSERTAAN DALAM PENELITIAN

Semua penjelasan tersebut telah disampaikan kepada saya dan semua pertanyaan saya telah dijawab oleh peneliti/ dokter. Saya mengerti bahwa bila memerlukan penjelasan, saya dapat menanyakan kepada dr. Iswandi Darwis

Dengan menandatangani formulir ini, saya setuju untuk ikut serta dalam penelitian ini

Yogyakarta, _____ 2016

Tanda tangan subyek penelitian



Nama jelas: (.....)

Tanda tangan saksi



Nama jelas: (.....)

--	--	--	--	--	--

DATA PENELITIAN
KUESIONER IDENTIFIKASI FAKTOR RISIKO TVD

Tanggal Pemeriksaan : _____

ANAMNESIS

Demografis

Tanggal Lahir : _____

Suku bangsa : _____

Pendidikan Terakhir : _____

Pekerjaan : _____

Alamat : _____

Faktor risiko TVD

1. Apakah bapak/ibu/sdr merokok?
 - a. Ya, bila ya berapa bungkus/hari dan berapa lama?
 - b. Tidak
2. Apakah bapak/ibu/sdr menderita penyakit gagal jantung?
 - a. Ya, bila ya sudah berapa lama?
 - b. Tidak
3. Apakah bapak/ibu/sdr pernah mengalami serangan jantung ?
 - a. Ya, jika ya berapa lama terjadi serangan jantung ?
 - b. Tidak
4. Apakah bapak/ibu/sdr menderita penyakit diabetes mellitus ?
 - a. Ya, jika ya sudah berapa lama?
 - b. Tidak
5. Apakah bapak/ibu/sdr menderita penyakit kanker/keganasan?
 - a. Ya, jika ya sebutkan ?
 - b. Tidak
6. Apakah bapak/ibu/sdr sedang menjalani kemoterapi ?
 - a. Ya, jika ya sudah berapa lama dan kemoterapi keberapa?
 - b. Tidak
7. Apakah bapak/ibu/sdr menderita penyakit gagal ginjal
 - a. Ya, jika ya sudah berapa lama?
 - b. Tidak
8. Apakah bapak/ibu/sdr sedang menjalani operasi?
 - a. Ya, jika ya operasi apa dan kapan?
 - b. Tidak
9. Apakah bapak/ibu/sdr pernah megalami patah tulang akibat kecelakaan?
 - a. Ya, jika ya patah tulang apa dan kapan terjadinya?
 - b. Tidak
10. Apakah bapak/ibu/sdr mengalami kelumpuhan anggota gerak?
 - a. Ya, jika ya sejak kapan menderita kelumpuhan?
 - b. Tidak

11. Apakah bapak/ibu/sdr berbaring dan tidak dapat bangun dari tempat tidur selama sedikitnya 3 hari berturut-turut disebabkan karena penyakit yang diderita?
 - a. Ya, jika ya sudah berapa lama?
 - b. Tidak
12. Apakah bapak/ibu/sdr menjalani kateterisasi pembuluh darah?
 - a. Ya, jika ya apa kateterisasinya dan kapan?
 - b. Tidak
13. Apakah bapak/ibu/sdr menjalani terapi sulih hormon?
 - a. Ya, jika ya apa nama obat dan sudah berapa lama?
 - b. Tidak
14. Apakah bapak/ibu/sdr mengkonsumsi obat kontrasepsi/pil KB?
 - a. Ya, jika ya apa nama obatnya dan sudah berapa lama?
 - b. Tidak
15. Apakah bapak/ibu/sdr pernah menderita stroke?
 - a. Ya, jika ya sejak kapan?
 - b. Tidak
16. Apakah bapak/ibu/sdr pernah menderita penyakit reumatik?
 - a. Ya, jika ya sudah berapa lama?
 - b. tidak

PEMERIKSAAN FISIK

Keadaan umum:

Tinggi badan (m) =

Berat badang (kg) =

IMT =

Tanda-tanda vital

TD: N: R: T:

Kepala:

Leher:

Toraks

Paru:

Jantung :

Abdomen:

Ekstremitas:

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Tanggal		Tanggal		Tanggal		Tanggal	
Hb		BUN		PPT		pH	
AL		Cr		K		PO2	
AT		AU		APTT		PCO2	
AE		Na		K		HCO3	
Hmt		K		INR		BE	
S		Cl				SO2	
L		GDS				AaDO2	
M		SGOT				FiO2	
E		SGPT					
B		Alb					
MCV							
MCH							

EKG Tanggal
 Hasil :

Rontgen Toraks Tanggal
 Hasil :

Kateterisasi intravaskuler Tanggal
 Hasil :

Lain-lain.....
 Tanggal
 Hasil :

DIAGNOSIS

TERAPI

RAHASIA

PPS - D

--	--	--

--	--	--

**DATA PENELITIAN
PADUA PREDICTION SCORE DAN USG DOPPLER**

Setiap jawaban yang ada dilingkari dan dijumlahkan.

Kriteria	Nilai
Kanker pada pasien dengan metastasis lokal atau luas dan atau pada pasien yang menjalani kemoterapi atau radioterapi yang sudah berjalan selama 6 bulan	3
Riwayat tromboemboli vena.	3
Mobilitas yang menurun pada pasien tirah bating (pada pasien dengan keterbatasan mobilitas atau adanya anjuran dari dokter) lebih dari 3 hari.	3
Diketahuinya kondisi trombofilik yakni defek pada antitrombin, protein C atau S, faktor V Leiden, G20210A mutasi protrombin, sindrom antifosfolipid. Penilaian ini dilakukan melalui pemeriksaan antitrombin III, protein C, protein S, activated protein C, antibodi anticardiolipin (IgG dan IgM)	3
Trauma atau tindakan operasi kurang dari 1 bulan	2
Usia \geq 70 tahun	1
Gagal nafas atau gagal jantung	1
Stroke iskemik atau infark miokard akut	1
Infeksi akut atau kelainan reumatologi	1
Obesitas dengan indeks massa tubuh \geq 30.	1
Mendapatkan terapi hormonal	1

Total *Padua Prediction Score* = _____ (Risiko rendah / Risiko tinggi)*

Hasil Pemeriksaan USG Doppler
Pertama (data dasar) :

Kedua (90 hari kemudian)
