

INTISARI

Latar Belakang: Trombosis vena dalam (TVD) masih menjadi masalah kesehatan sampai saat ini. Pasien TVD dapat bersifat asimtomatik dan simtomatik, sehingga perlu diwaspadai terutama perkembangan ke arah emboli paru (EP) yang dapat memberi gejala sangat cepat dan sangat mengancam jiwa. Sampai saat ini penanda untuk memprediksi TVD belum tegak terutama di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, oleh karena itu diperlukan penanda aktivasi koagulasi untuk menunjukkan kondisi *prethrombotic state* terkait TVD yang dapat diterapkan untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat TVD tersebut.

Tujuan: Menentukan seberapa jauh peran penanda aktivasi koagulasi *prothrombin fragment 1+2 (F1+2)*, *fibrinopeptide A (FPA)*, kompleks trombin-antitrombin (TAT), dan indeks trombosis(F1+2)+(FPA)/Trombomodulin (formula baru) sebagai penanda *prethrombotic state* untuk memprediksi peningkatan risiko mendapatkan TVD.

Metode: Penelitian dilakukan dengan desain kasus-kontrol, dengan subjek penelitian terdiri atas pasien yang terdiagnosis pertama kali sebagai TVD. Diagnosis ditegakkan berdasarkan manifestasi klinik, pemeriksaan D-dimer dan ultrasonografi doppler vaskuler, diklasifikasikan sebagai kelompok kasus, dan orang sehat sebagai kontrol. Dilakukan penghitungan rasio odds terhadap masing-masing penanda aktivasi koagulasi dan indeks trombosis. Darah 10,5 ml diambil dari vena mediana kubiti dibagi dalam darah EDTA, darah sitrat dan darah utuh masing-masing untuk pemeriksaan darah lengkap, hemostasis, penanda aktivasi koagulasi dan kimia. Penelitian dilakukan di Departemen Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Instalasi Laboratorium Klinik RSUP Dr. Sardjito, Poliklinik Diagnostik Non Invasif Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler/RSUP Dr. Sardjito dan Instalasi Radiologi Yogyakarta.

Hasil: Didapatkan 124 subyek penelitian terdiri atas 61 pasien TVD dan 63 kontrol. Rerata usia pasien TVD $54,7 \pm 12,6$ tahun dengan didominasi oleh wanita (75,4%). Faktor risiko paling banyak adalah keganasan (54,1%) dengan 36,4% pasien menderita ca ovarii. Lokasi trombus paling banyak adalah bilateral (48,1%). Kadar F1+2, FPA dan TAT didapatkan lebih tinggi pada pasien dibanding kontrol masing-masing $0,57(0,17-2,00)$ vs $0,1(0,007-0,48)$ nmol/ml ($p < 0,0001$), $8,11(0,03-32,37)$ vs $0,77(0,04-6,59)$ ng/ml ($p < 0,0001$) dan $3,59(0,53-20,07)$ vs $0,23(0,002-3,12)$ ng/ml ($p < 0,0001$). Indeks trombosis didapatkan berbeda bermakna dibanding kontrol $15,1(0,6-387,2)$ vs $1,6(0,1-37,7)$; $p < 0,001$. Korelasi terkuat ditunjukkan antara F1+2 dengan TAT ($r = 0,707$; $p < 0,001$). Kadar F1+2 ($1,5 \pm 0,7$ vs $0,69 \pm 0,43$ nmol/ml) dan FPA ($11,7 \pm 11,2$ vs $9,5 \pm 7,7$ ng/ml) didapatkan lebih tinggi pada pasien dengan riwayat penyakit TVD pada keluarga.

Kadar FPA dan TAT juga meningkat pada pasien dengan riwayat operasi (FPA $10,6 \pm 5,0$ vs $9,4 \pm 8,1$ ng/ml; TAT $4,02 \pm 1,8$ vs $3,82 \pm 3,1$ ng/ml), penyakit gagal jantung kongestif (FPA $15,6 \pm 8,3$ vs $8,71 \pm 7,36$ ng/ml) dan hipertensi (FPA $10,5 \pm 9,2$ vs $9,2 \pm 7,2$ ng/ml). *Prothrombin fragment*1+2 ($0,86 \pm 0,47$ vs $0,69 \pm 0,46$ nm/L) tampak meningkat pada pasien diabetes melitus. Di antara parameter hematologi, RDW mempunyai rasio odds(OR) paling tinggi (OR 2,17 ; $p < 0,0001$), diikuti jumlah leukosit (OR 1,57 ; $p < 0,000$), MPV (OR 1,42 ; $p < 0,0001$) dan netrofil (OR 1,12 ; $p < 0,0001$). Pada penelitian ini ditemukan rasio odds masing-masing aktivasi koagulasi sebesar F1+2 OR 73,8 (19,9-274,1), FPA OR 1,8 (1,8-2,7), TAT OR 12 (3,6-39,8) dan indeks trombosis OR 1,192 (1,78-77,5).

Kesimpulan: Penanda aktivasi koagulasi *prothrombin fragment* 1+2, *fibrinopeptide* A, kompleks trombin-antitrombin dan indeks trombosis dapat dipakai untuk memprediksi peningkatan risiko mendapatkan TVD.

Kata kunci: Trombosis Vena Dalam, *prothrombin fragment* 1+2, *fibrinopeptide* A, kompleks trombin-antitrombin, indeks trombosis

ABSTRACT

Background: Deep vein thrombosis is a manifestation of venous thromboembolism. It is a very serious problem when trombus break off from the vein walls and travel through the heart to the pulmonaryarteries causinga life-threatening pulmonary embolism. The marker of prethrombotic state to predict the DVT has not yet to be established.

Objectives: The study aimed to determine to what extent markers of coagulation activation prothrombin fragment 1+2 (F1+2), fibrinopeptide A (FPA), thrombin-antithrombin (TAT) and proposed of index thrombosis {(F1+2) + (FPA)/ Trombomodulin} in predicting the risk of DVT.

Methods: The study was carried out by a case-control design, with subjects consisted of patients who were newly diagnosed as DVT based on clinical manifestations and vascular Doppler ultrasound examination as the case group and healthy controls. Odds ratio were calculated for each marker activation of coagulation and thrombosis index. Ten and a half ml of blood was taken from the median cubital vein, divided into EDTA blood, citrated blood, and whole bloodare examined for a complete blood count, hemostasis, and markers of coagulation activation, respectively. The study was conducted at the Department of Clinical Pathology and Laboratory Medicine/Sardjito General Hospital and Non-Invasive Diagnostic Clinic Department of Cardiology and Vascular Medicine/Sardjito General Hospital and Department of Radiology Yogyakarta.

Results: There were 124 subjects consisted of 61 DVT patients and 63 controls. The mean age of the patients was 54.7 ± 12.6 years and female patients (75.4%) more prevalent than males. The commonrisk factors is a malignancy (54.1%) with 40% of cancer patients suffering from ovarian cancer. Levels of prothombin fragment 1+2, FPA and TAT to be higher in patients than controls $0.57 (0.17-2.0)$ vs $0.1 (0.007-0.48)$ nmol/ml $p < 0.0001$; $8.11 (0.03-32.37)$ vs $0.77 (0.04-6.59)$ ng/ml ($p < 0.0001$) and $3.59 (0.53-20.07)$ vs $0.23 (0.002-3.12)$ ng/ml ($p < 0.001$), respectively. Also, thrombosis index was significantly higher than control $15.1 (0.6-387.2)$ vs $1.6 (0.1-37.7)$; $p < 0.0001$. The strongest correlation was shown between F1+2 and TAT ($r = 0.707$; $p < 0.001$). Based on the risk factors, the patient with family history of DVT had higher level of prothrombin fragment 1+2 (1.5 ± 0.7 vs 0.69 ± 0.43 nm/L) and FPA (11.7 ± 11.2 vs 9.5 ± 7.7 ng/ml). Fibrinopeptide A and TAT values also increased on patients with surgical history (FPA 10.6 ± 5.0 vs 9.4 ± 8.1 ng/ml; TAT 4.02 ± 1.8 vs 3.82 ± 3.1 ng/ml), congestive heart failure (FPA 15.6 ± 8.3 vs 8.71 ± 7.36 ng/ml) and hipertension (FPA 10.5 ± 9.2 vs 9.2 ± 7.2 ng/ml). Prothombin fragment 1+2 also higher in diabetic mellitus patients compared to control (0.86 ± 0.47 vs 0.69 ± 0.46 nm/L). Compared with other hematologic parameters, RDW had highest odds ratio (OR

2.17 ; $p < 0.0001$), followed by leucocyte count (OR 1.57 ; $p < 0.000$), mean platelet volume (OR 1.42 ; $p < 0.0001$) and neutrophil (OR 1.12 ; $p < 0.0001$). Finally, we found the odds ratio of markers of coagulation activation as F1+2 OR 73.8 (19.9-274.1), FPA OR 1.8 (1.8-2.7), TAT OR 12 (3.6-39.8) and the thrombosis index OR 1.192 (1.78-77.5), respectively.

Conclusions: Prothrombin fragment 1+2, fibrinopeptide A, thrombin-antithrombin complexes and thrombosis index can be used to predict an increased risk of development of DVT.

Keywords: Deep Venous Thrombosis, prothrombin fragment 1+2, fibrinopeptide A, thrombin-antithrombin complex, thrombosis index.