

**EFEKTIVITAS FLAVONOID  
TERHADAP INSUFISIENSI VENA KRONIK  
PADA VARISES TUNGKAI**

**DIAH ADRIANI MALIK**

**Laporan Penelitian Program Studi  
Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin  
Program Pendidikan Dokter Spesialis I  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

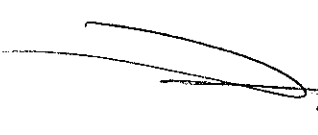


**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT KULIT DAN KELAMIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr KARIADI SEMARANG  
1999**

Dipertahankan di depan Panitia Penguji Karya Akhir  
Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Rumah Sakit Umum Pusat Dr Kariadi Semarang

Menyetujui

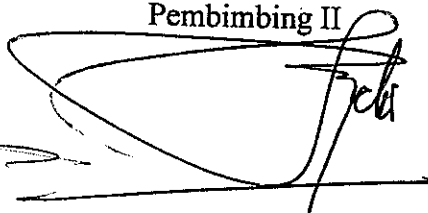
Pembimbing I



Dr. S. Buditjahjono, SpKK

NIP 130 205 451

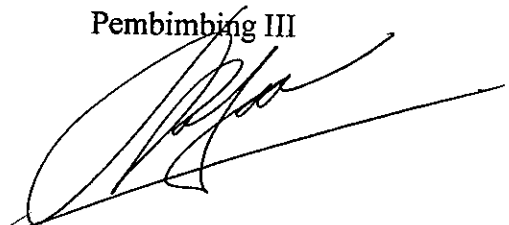
Pembimbing II



Dr. Paulus Yogyartono, SpKK

NIP 140 147 110

Pembimbing III



Prof. DR. Dr. H Faik Heyder, SpBTV

NIP 130 329 446

Karya Akhir ini dikerjakan

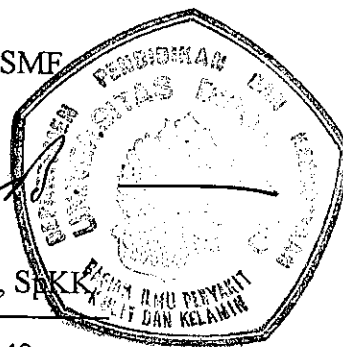
Di Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Rumah Sakit Umum Pusat Dr Kariadi  
Semarang

Ketua Bagian / SMF



Dr. Moch. Affandi, SpKK

NIP 130 529 449



## **KATA PENGANTAR**

Puji Syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul :

### **EFEKTIVITAS FLAVONOID TERHADAP INSUFISIENSI VENA KRONIK PADA VARISES TUNGKAI**

Sebagai salah satu syarat bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, saya ucapkan terima kasih atas izin dan kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini perkenankan saya menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang tulus kepada yang saya hormati :

1. Bapak Dr. Moch. Affandi, SpKK Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang dan juga memberikan bimbingan serta petunjuk selama saya mengikuti pendidikan.
2. Bapak Prof. Dr. Hartadi, SpKK Guru Besar Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dengan kesabaran dan ketulusan hati telah mendidik dan membimbing sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.
3. Bapak Dr. S. Buditjahjono, SpKK Sekretaris Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberi pengarahan, bimbingan dan koreksi dalam pembuatan karya akhir ini , dan petunjuk selama saya mengikuti pendidikan.
4. Ibu Dr. Sugastiasri Sumaryo, SpKK Ketua Program Studi Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dengan penuh kesabaran memberikan dorongan, bimbingan dan pengarahan selama saya menempuh pendidikan.
5. Bapak Dr. Kabulrachman, SpKK yang selama saya mengikuti pendidikan telah membimbing dan memberikan pengarahan.
6. Ibu Dr. S. Indrayanti, SpKK Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP yang selama ini telah memberi petunjuk, bimbingan dan bantuan.

7. Bapak Dr. Paulus Yogyartono, SpKK yang telah memberikan masukan dan koreksi saat penelitian maupun dalam penyusunan penelitian ini, serta bimbingan selama saya menyelesaikan pendidikan.
8. Bapak Prof. Dr. dr. H. Faik Heyder, SpBTV Kepala Sub Bagian Bedah Thorax Vaskular RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang diantara kesibukan beliau masih menyempatkan diri untuk memberikan bimbingan, petunjuk dan koreksi dalam pembuatan karya akhir ini sampai selesai.
9. Seluruh Staf Pengajar Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, dorongan semangat dan nasehat, sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan.
10. Ibu Dr. Tri Nur Kristiana, DMM, Mkes, Staf Bagian Mikrobiologi FK UNDIP yang telah memberi bimbingan dan petunjuk dalam penyusunan proposal serta pengolahan data karya akhir ini.
11. PT Parvico Bersaudara, atas segala bantuannya untuk penelitian ini.
12. Direktur RS Telogorejo Semarang, yang telah membantu penyediaan fasilitas untuk pemeriksaan fungsi vena, sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.
13. Seluruh Teman Sejawat, Residen, Paramedis, Karyawan / Karyawati Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kerjasama, dorongan semangat dan bantuannya selama saya menjalani pendidikan.
14. Seluruh peserta penelitian, atas kesediaan, kerjasama dan ketekunan selama menjalani pemeriksaan sesuai jadwal, sehingga penelitian ini terlaksana dengan baik.

15. Rasa hormat dan terima kasih yang tidak terhingga saya ucapkan kepada ayahanda A. Malik Manan dan ibunda Nurani Isrin yang telah membesarkan, mendidik serta memberikan semangat dan doa restu selama mengikuti pendidikan. Kepada almarhumah ibu mertua Sri Kusumo yang telah memberikan perhatian dan dorongan dalam mencapai cita cita.
16. Kepada suami saya yang tercinta Jimmy Eko Budi Hartono serta kedua buah hati kami yang tersayang Carissa Adriana dan Carina Adriana, saya sampaikan terima kasih yang tulus atas segala doa, pengertian, kasih sayang, kesabaran dan ketabahan dalam bersama sama menghadapi segala cobaan, serta pengorbanan selama saya mengikuti pendidikan sampai akhirnya dapat menyelesaikan karya akhir ini.
17. Juga kepada semua saudara, dan semua yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, saya sampaikan penghargaan dan terima kasih yang setinggi tingginya atas segala dorongan semangat dan doa bagi keberhasilan saya.

Semoga segala keikhlasan dan kebaikan yang saya terima selama ini mendapat balasan dan karunia yang tiada henti dari-Nya.

Akhirnya, semoga karya akhir yang sederhana ini memberikan manfaat bagi siapa saja yang membacanya, dan saya akan berbesar hati menerima segala kritik dan saran yang membangun.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya bagi kita sekalian.

A m i e n.

Semarang, Agustus 1999.

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	i
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
INTISARI .....	x
SUMMARY .....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar belakang masalah .....	1
B. Perumusan masalah .....	3
C. Tujuan penelitian .....	3
D. Manfaat penelitian .....	4
E. Pemecahan masalah .....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. VARISES TUNGKAI	
1. Definisi .....	6
2. Epidemiologi .....	6
3. Anatomi dan fisiologi vena tungkai .....	7
4. Etiopatogenesis .....	9
5. Klasifikasi dan gambaran klinis .....	13
6. Diagnosis .....	16

7. Penatalaksanaan .....	24
B. FLAVONOID SEBAGAI OBAT VENOTROPIK .....	29
1. Mikronisasi fraksi flavonoid (Ardium ®).....	31
2. Farmakokinetik .....	31
3. Farmakodinamik .....	32
4. Akseptabilitas .....	34
BAB III. HIPOTESIS .....	36
BAB IV. KERANGKA DASAR PENELITIAN .....	37
BAB V. METODOLOGI PENELITIAN	
A. Tempat dan waktu penelitian .....	38
B. Rancangan penelitian .....	38
C. Populasi penelitian .....	38
D. Kriteria inklusi .....	38
E. Kriteria eksklusi .....	39
F. Perhitungan dan jumlah sampel .....	40
G. Bahan dan alat .....	40
H. Variabel, batasan operasional, dan skala ukurannya.....	41
I. Cara kerja dan pengumpulan data .....	47
J. Terminasi penelitian .....	48
K. Pengolahan dan analisa data .....	48

BAB VI. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik penderita .....	50
B. Hasil uji beda .....	58
C. Efek samping obat.....	82

BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN .....	83
B. SARAN .....	84

DAFTAR PUSTAKA .....	85
----------------------	----

DAFTAR LAMPIRAN

1. Surat pernyataan (Informed concent)
2. Jadwal pelaksanaan
3. Status penderita
- 4 Foto pemeriksaan *Photoplethysmography (PPG)*
- 5 Foto pemeriksaan *Strain-Gauge Plethysmography*

## DAFTAR TABEL

TABEL 1.	Distribusi keluhan pada tungkai .....	53
TABEL 2.	Distribusi lokasi, stadium dan jenis varises. ....	56
TABEL 3.	Distribusi derajat IVK sebelum pengobatan. ....	57
TABEL 4.	Distribusi perubahan rasa lelah tungkai menurut hari pengamatan.....	58
TABEL 5.	Distribusi perubahan rasa berat tungkai menurut hari pengamatan.....	59
TABEL 6.	Distribusi perubahan rasa terbakar tungkai menurut hari pengamatan....	60
TABEL 7.	Distribusi perubahan rasa kram/kaku tungkai menurut hari pengamatan.	61
TABEL 8.	Distribusi keluhan bengkak menurut hari pengamatan.....	62
TABEL 9.	Disribusi peningkatan keluhan tungkai saat istirahat menurut hari pengamatan.....	63
TABEL 10.	Distribusi peningkatan keluhan karena berdiri lama menurut hari pengamatan.....	64
TABEL 11.	Distribusi peningkatan keluhan karena menstruasi menurut hari pengamatan.....	65
TABEL 12.	Distribusi perubahan keluhan gatal menurut hari pengamatan.....	66
TABEL 13.	Distribusi perubahan pigmentasi menurut hari pengamatan.....	67
TABEL 14.	Hubungan antara keluhan dengan stadium varises.....	68
TABEL 15.	Hubungan antara keluhan dengan derajat IVK.....	69
TABEL 16.	Perbedaan rerata <i>Refilling Time</i> (RT) sebelum dan sesudah pengobatan..	70
TABEL 17.	Perbedaan rerata kapasitas vena sebelum dan sesudah pengobatan... ..	71

TABEL 18.	Hasil perbaikan kapasitas vena sebelum dan sesudah pengobatan.....	71
TABEL 19.	Perbaikan derajat IVK sebelum dan sesudah pengobatan.....	72
TABEL 20.	Distribusi stadium varises sebelum terapi ditinjau dari derajat IVK ...	73
TABEL 21.	Hubungan stadium varises dengan hasil pengobatan terhadap IVK... ..	74
TABEL 22	Hubungan derajat IVK dengan hasil pengobatan.....	75
TABEL 23.	Hasil terapi terhadap IVK ditinjau dari usia penderita.....	76
TABEL 24.	Hubungan status gizi dengan hasil pengobatan terhadap IVK.....	77
TABEL 25.	Hubungan antara lama berdiri perhari dengan hasil terapi terhadap IVK...78	
TABEL 26.	Hasil laboratorium darah sebelum dan sesudah pengobatan.....	79
TABEL 27.	Respon perbaikan klinis ditinjau dari perbaikan derajat IVK.....	80
TABEL 28.	Rangkuman hasil uji beda perubahan gejala subyektif.....	81
TABEL 29.	Rangkuman hasil uji beda perubahan tanda obyektif.....	82

#### **DAFTAR GAMBAR**

GAMBAR 1 .	DIAGRAM SKEMATIS POMPA OTOT BETIS.....	8
GAMBAR 2 .	ANATOMI SUSUNAN VENA TUNGKAI.....	9

## INTISARI

Varises tungkai adalah vena superfisial yang mengalami dilatasi, pemanjangan dan berkelok-kelok dengan fungsi katup yang abnormal. Hipertensi vena kronis pada ekstremitas bawah akan meningkatkan diameter vena, dan menimbulkan insufisiensi katup. Katup yang lemah atau tidak berfungsi dapat merupakan faktor pencetus yang mengubah hemodinamik vena sehingga terjadi varises. Banyak faktor yang mempengaruhi dan berperan bagi terbentuknya varises tungkai, diantaranya faktor keturunan, kehamilan, hormonal, berdiri lama, obesitas, usia serta faktor fisik.

Berdasarkan gambaran klinis, varises tungkai dibagi menjadi varises trunkal, varises retikular dan varises kapiler, sedangkan berdasarkan berat ringannya terdapat 4 stadium, yaitu stadium I, II, III dan IV.

Varises tungkai merupakan manifestasi kutaneus dari Insufisiensi Vena Kronik (IVK). IVK adalah suatu keadaan gangguan fungsi sistem vena disebabkan oleh inkompetensi katup, berhubungan atau tidak dengan obstruksi, dapat mengenai sistem vena superfisial, vena profunda atau keduanya.

Penatalaksanaan varises tungkai dapat berupa konservatif dan / atau pembedahan, tergantung keadaan umum penderita, usia, berat ringannya penyakit, faktor predisposisi, evaluasi hemodinamik sistem vena. Penatalaksanaan bukan hanya ditujukan untuk menghilangkan keluhan, memperbaiki fungsi vena, perbaikan kosmetik dan mencegah komplikasi, tetapi juga untuk memperbaiki kualitas hidup penderita.

Akhir-akhir ini telah dilakukan pendekatan farmakologi yang lebih rasional sebagai terapi tambahan dalam pengelolaan konservatif IVK.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas flavonoid terhadap pengobatan IVK pada varises tungkai. Penelitian dilakukan dalam waktu 4 bulan (Januari – April 1999) dengan menggunakan metode “one group pre and post test design”.

Penelitian ini diikuti oleh 40 penderita terdiri dari 28 wanita dan 12 pria, berusia 20 – 60 tahun, yang menderita varises tungkai stadium II – III dan memenuhi kriteria penelitian.

Pengobatan yang diberikan adalah mikronisasi fraksi flavonoid (*Ardium®*) dosis 2 tablet (1000 mg) oral setiap pagi selama 2 bulan. Evaluasi dilakukan sebelum pengobatan, dilanjutkan pada masing masing hari ke 14, 28, 42 dan 56, dengan menilai gejala subyektif, tanda obyektif serta efek samping yang timbul.

Pengumpulan data dilakukan melalui :

- a. Anamnesis riwayat penderita
- b. Pemeriksaan klinis
- c. Pemeriksaan laboratorium darah
- d. Pemeriksaan fungsi vena dengan *Photoplethysmography (PPG)* dan *Strain-gauge plethysmography* untuk mengukur *Refilling Time (RT)* dan kapasitas vena.

**Hasil penelitian :**

1. Terdapat perbedaan yang sangat bermakna ( $p < 0,01$ ) antara sebelum dan setelah pengobatan pada keluhan rasa lelah, rasa berat, rasa terbakar dan keluhan kram/kaku pada betis.

2. Terdapat perbedaan yang sangat bermakna ( $p < 0,01$ ) antara sebelum dan setelah pengobatan pada perbaikan derajat insufisiensi vena, IVK derajat ringan mengalami penyembuhan yang lebih baik dibandingkan IVK derajat sedang ( $p = 0,004$ ).
3. Varises stadium II mengalami perbaikan derajat IVK yang lebih besar dibandingkan pada varises stadium III ( $p = 0,008$ ).
4. Respon pengobatan dengan kriteria sangat baik adalah 65%, kriteria baik 25% dan sedang 10%.
5. Efek samping berupa mual dan /atau nyeri lambung terdapat pada 6 penderita yang swasirna. Tidak ada perbedaan yang bermakna dari hasil laboratorium darah sebelum dan sesudah penelitian.

## SUMMARY

Varicose leg veins are dilated, tortuous and elongated superficial veins with incompetent valves. Chronic venous hypertension in the lower extremities will increase venous diameter, leading to valvular insufficiency. Weak and incompetent valves, can be the trigger factor that are able to change vein hemodynamic, leading to varicose veins.

Multiple predisposing factors play an important role in the development of varicose veins, including hereditary factors, pregnancy, hormonal influences, prolonged standing, obesity, age and physical factors.

According to the clinical features, varicose leg veins may be divided into truncal, reticular, capillar veins. On the other hand, based on the severity, varicose leg veins are classified into 4 stages, namely stage I, II, III and IV.

Varicose leg veins are a cutaneous manifestation of chronic venous insufficiency (CVI). CVI is defined as an abnormally functioning venous system due to venous valvular incompetence, with or without associated outflow obstruction, which may affect the superficial and deep venous systems, or both.

The management of varicose leg veins are conservative and / or surgical methods. It depends on the general condition, patient's age, stage of the disorder, predisposing factors and hemodynamic evaluation of the venous system. They should not only relieve pain, promote venous function, achieved cosmetic improvement and preventing complications, but also to improve the patient's quality of life.

Recently, rational pharmacological approaches have been applied as an additional therapeutic of conservative management of varicose veins.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of flavonoid in the treatment of chronic venous insufficiency on varicose leg veins.

The study was performed within 4 months (January through April 1999) by using "one group pre and post test design" method. Forty patient's who were entered into the study, consisted of 28 females and 12 males with age range of 20 to 60 years. They had stage II or III varicose leg veins.

All patients were treated by two tablets of micronized flavonoid fraction (*Ardium*®) every morning orally (1000 mg) for 2 months. Evaluation had been done before treatment and on day 14, 28, 42, and 56 consecutively, in order to observe the subjective symptoms, objective signs and possible complications.

Collection of data came from :

1. History of illness.
2. Clinical examinations.
3. Laboratory examinations.
4. The investigation of venous function with *photoplethysmography (PPG)* and determining Refilling Time (RT) and venous capacitance (Vc) by *strain-gauge plethysmography*.

**Result :**

1. A very significant difference was found ( $p < 0,01$ ) before and after treatment on the symptom of tiredness, heaviness, burning sensation and cramp of calf.

2. A very significant difference ( $p < 0,01$ ) was found in the improvement of the grade of venous insufficiency before and after treatment, chronic venous insufficiency grade I have better improvement than grade II ( $p = 0,004$ ).
3. Varicose stage II have better improvement in grade of CVI than stage III ( $p = 0,008$ ).
4. Respond of treatment was as follows : excellent 65%, good 25%, moderate 10%.
5. Six patient's had self limited side effects namely nausea and or epigastric pain. There was no significant difference on the result of the blood laboratory examinations before and after the study.

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. LATAR BELAKANG MASALAH**

Varises tungkai adalah kelainan vaskular yang merupakan salah satu manifestasi kutaneus dari insufisiensi vena kronik ( IVK ) pada ekstremitas bawah. Meskipun penyakit ini sering dijumpai di klinik, masih sedikit perhatian dari profesi kedokteran, dengan alasan bahwa kelainan ini mempunyai perjalanan yang ringan dan mortalitas yang rendah ( 1,2 ).

Dewasa ini varises mulai mendapat perhatian masyarakat, karena kenyataannya penderita dengan insufisiensi vena kronik selain timbul problem kosmetik akibat penampilan yang tidak menarik dari tungkai, juga menunjukkan adanya keluhan atau gejala yang mengganggu mulai dari rasa berat dan lelah pada tungkai, rasa nyeri / sensasi terbakar, kejang otot betis serta pembengkakan ringan pada kaki. Bahkan pada kasus berat dapat terjadi edem tungkai permanen disertai pigmentasi, ulserasi dan selulitis kambuhan ( 2,3 ).

Keadaan ini menyebabkan ketidakbahagiaan pada banyak penderita, bahkan berdasarkan berbagai penelitian plebologi di Yunani, hal ini berdampak sosial ekonomi akibat adanya penurunan produktivitas individu yang menderita, adanya penarikan diri serta kebutuhan perawatan medis yang terus menerus dan menimbulkan masalah dalam keluarga ( 2 ).

Prevalensi IVK pada populasi dewasa bervariasi antara 3,7 % - 50 % dengan insiden 1 % pertahun, sedangkan prevalensi varises sekitar 30 % - 60 %, terdapat peningkatan kejadian dengan bertambahnya usia, dan tampaknya penderita IVK yang akan diterapi pada usia pertengahan akan meningkat ( 4,5 ).

Prinsip pengelolaan IVK adalah memperbaiki aliran balik vena dan mengurangi hipertensi vena.. Telah bertahun tahun elevasi tungkai dan bebat kompresi / “stocking” merupakan pengobatan yang masih digunakan, dan pemberian obat hanya sedikit manfaatnya, namun pemakaian bebat kompresi seringkali menyulitkan / merepotkan, terasa tidak nyaman serta tidak enak dipandang bagi penderita ( 1,3 ).

Akhir akhir ini dengan pengetahuan yang lebih baik tentang mekanisme patologis yang mendasari serta berkembangnya penelitian untuk mengidentifikasi faktor faktor yang dapat dirubah, maka dilakukan pendekatan farmakologi yang lebih rasional sebagai terapi tambahan dalam pengelolaan IVK dengan bahan bahan farmakologi baru untuk mengontrol evolusi penyakit dan memperbaiki tonus dinding vena ( 2,6,7 ). Pembedahan dan kombinasi skleroterapi kompresi merupakan tindakan yang paling efektif pada penderita IVK dengan varises tungkai. Namun sejumlah besar penderita dengan keluhan ringan sampai sedang yang tidak diindikasikan untuk dilakukan pembedahan ,obat plebotonik merupakan alternatif yang lebih dapat diterima dibandingkan terapi kompresi (7,8 ).

Mikronisasi fraksi flavonoid merupakan golongan plebotropik dan vaskuloprotektif yang mengandung ekstrak flavonoid yaitu diosmin 450 mg dan hesperidin 50 mg ( 6 ). Laurent R dkk (1988),Tsouderos (1992) pada penelitiannya

menunjukkan bahwa mikronisasi fraksi flavonoid memperlihatkan efek pengurangan yang bermakna dari gejala dan tanda-tanda IVK, dan perbaikan yang bermakna dari hemodinamik vena (penurunan kapasitas) dengan parameter *strain-gauge plethysmography* dibandingkan placebo ( 6,9 ).

Berdasarkan pertimbangan pertimbangan diatas, maka penelitian efektivitas flavonoid terhadap IVK khususnya pada penderita varises tungkai kami lakukan, dan sepengetahuan kami penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia.

## **B. PERUMUSAN MASALAH**

Apakah flavonoid efektif terhadap pengobatan insufisiensi vena kronis pada varises tungkai.

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

### **1. Tujuan umum :**

Untuk mengetahui efektivitas flavonoid terhadap insufisiensi vena kronik.

### **2. Tujuan khusus :**

- 2.1. Mengetahui efektivitas mikronisasi fraksi flavonoid dengan dosis 2 tablet pagi hari secara oral selama 2 bulan untuk menghilangkan keluhan dan perbaikan fungsi vena pada penderita varises tungkai.
- 2.2. Mengetahui efek samping yang mungkin terjadi dari pemberian mikronisasi fraksi flavonoid peroral.

- 2.3. Mengetahui hubungan antara usia, jenis kelamin, faktor keturunan, kehamilan, pekerjaan, obesitas terhadap varises tungkai.

#### **D. MANFAAT PENELITIAN**

Diharapkan hasil penelitian ini dapat dijadikan bahan pertimbangan dalam pengelolaan IVK khususnya pada penderita varises tungkai.

#### **E. PEMECAHAN MASALAH**

Untuk memecahkan masalah penelitian ini dilakukan tahapan sebagai berikut :

1. Mempelajari dasar dasar teori dari kepustakaan.
2. Membuat proposal penelitian.
3. Mempersiapkan bahan, alat dan sarana lain yang diperlukan.
4. Melakukan seleksi penderita varises tungkai sesuai kriteria.
5. Memberikan penjelasan kepada penderita tentang yang akan dilakukan dan manfaat penggunaan obat, kemungkinan efek samping yang terjadi serta minta kesediaan dan persetujuan penderita untuk mengikuti penelitian ini.
6. Melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan dermatologis serta pemeriksaan penunjang, meliputi pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan fungsi vena yang menggunakan *photoplethysmography (PPG)* dan *strain-gauge plethysmography*.

7. Mencatat semua hasil pemeriksaan dan melakukan foto dokumentasi sebelum dan sesudah diberikan pengobatan.
8. Memberi pengobatan berupa tablet mikronisasi fraksi flavonoid (*Ardium®*).
9. Melakukan pengamatan ulang setiap 2 minggu selama 2 bulan, mencatat semua perubahan klinis serta efek samping yang terjadi. Setelah pengobatan selesai dilakukan kembali pemeriksaan laboratorium, *photoplethysmography* serta *strain-gauge plethysmography*.
10. Melakukan pengumpulan dan analisa data.
11. Menulis hasil penelitian berbentuk laporan penelitian.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. VARISES TUNGKAI**

##### **1. DEFINISI**

Varises tungkai adalah vena superfisial yang mengalami dilatasi, pemanjangan dan berkelok kelok dengan fungsi katup yang abnormal (1,10,11).

##### **2. EPIDEMIOLOGI**

Varises tungkai lebih sering terjadi pada wanita daripada pria, hal ini sering dikaitkan dengan kehamilan dan faktor hormonal (10,12,13 ). Jantet G menyatakan bahwa insiden varises tungkai per tahun pada wanita 2,6% dan pada pria 1,9%. Insiden meningkat dengan bertambahnya usia dan puncaknya pada usia 30 – 40 tahun (1,4,14). Basuki dkk pada penelitiannya mendapatkan 1226 penderita varises tungkai dalam periode 1984 – 1989 dan penderita terbanyak usia 20 – 40 tahun sedangkan perbandingan wanita dan pria adalah 9,95 : 1 ( 15 ). Menurut Jantet G prevalensi varises tungkai diperkirakan antara 30 – 60% pada populasi dewasa ( 4 ).

Terdapat beberapa faktor intrinsik maupun ekstrinsik yang berpengaruh terhadap peningkatan insiden varises tungkai. Sadick NS pada penelitiannya mendapatkan 84% kasus dengan predisposisi genetik, kehamilan 30%, berdiri lebih dari 6 jam/hari 19% pemakaian kontrasepsi oral 18%, kegemukan 15%, paparan sinar ultraviolet 10% dan riwayat tromboflebitis 0,4% ( 13 ).

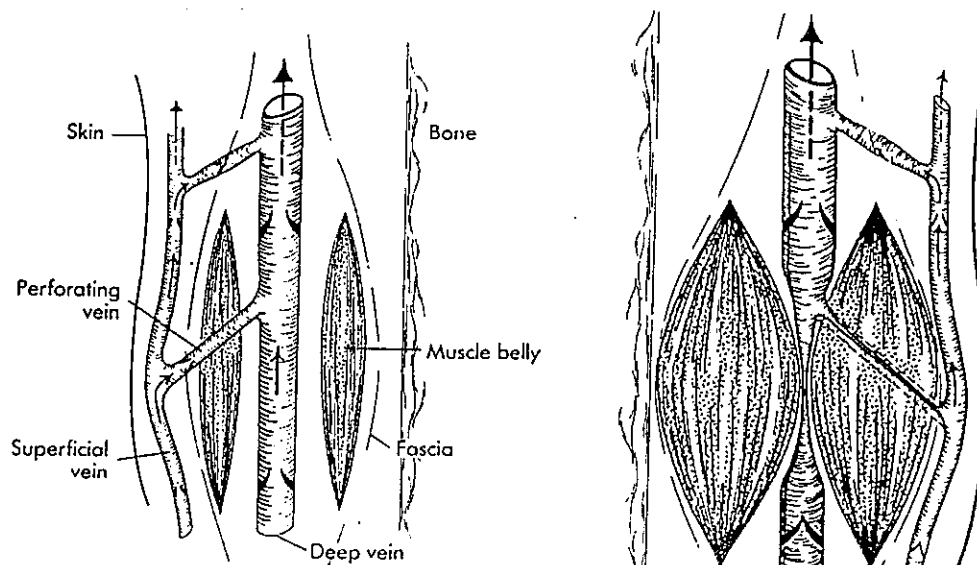
Tidak didapatkan data mengenai banyaknya kasus varises di poliklinik Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang.

### 3. ANATOMI DAN FISILOGI VENA TUNGKAI

Sistem vena pada tungkai terdiri dari komponen vena superfisialis, profunda dan vv komunikan (*perforantes*) (1,16,17). Walaupun vena menyerupai arteri tetapi dindingnya lebih tipis, lapisan otot bagian tengah lebih lemah, jaringan elastis lebih sedikit serta terdapat katup semilunar. Katup vena merupakan struktur penting dari sistem aliran vena, karena berfungsi mencegah refluks aliran darah vena tungkai, bersama kontraksi otot betis akan mengalirkan darah dari sistem superfisialis ke profunda menuju jantung dengan melawan gaya gravitasi (2,11,14). Pompa otot betis secara normal membawa 85 – 90% darah dari aliran vena tungkai, sedangkan komponen superfisialis membawa 10 –15% darah (16,17)

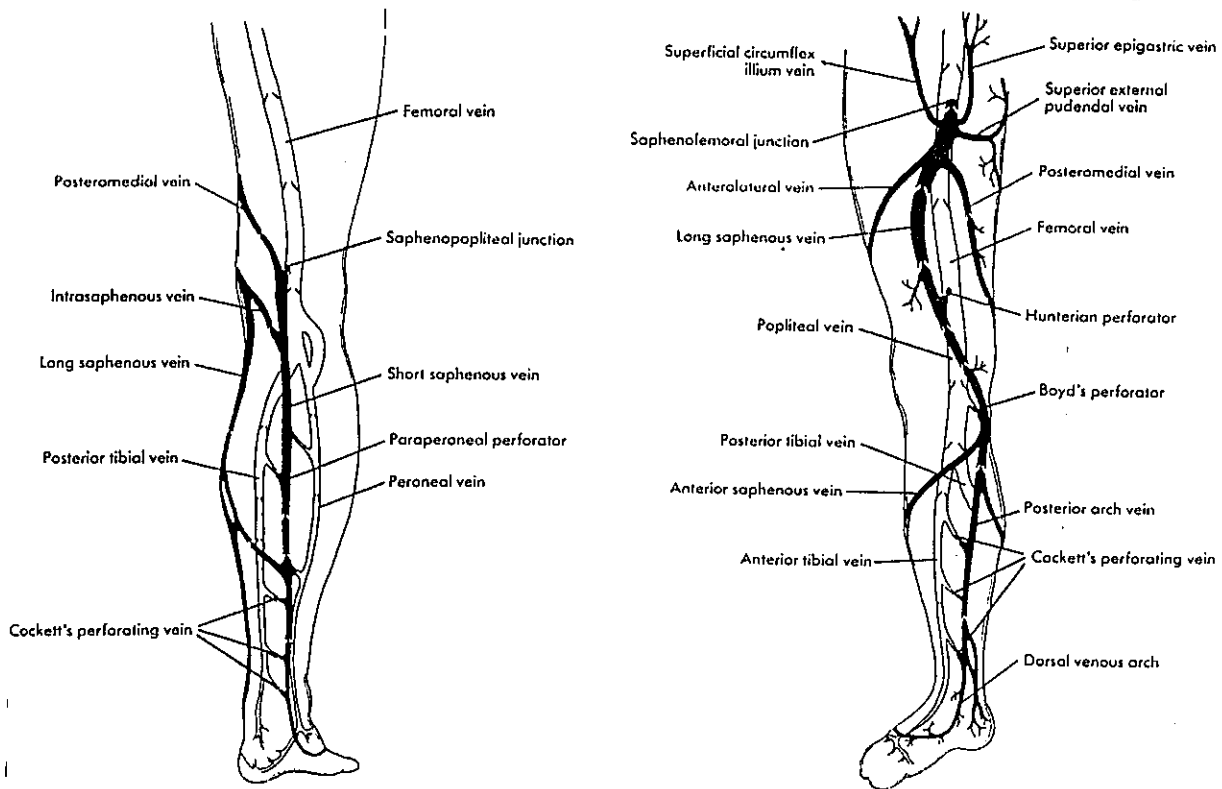
Vena - vena superfisialis dapat dilihat dibawah permukaan kulit, terletak didalam lemak subkutan, tepatnya pada fascia otot dan merupakan tempat berkumpulnya darah dari kulit setelah melalui sejumlah cabang kecil. Vena yang paling penting adalah *v. saphena magna (long saphenous vein)*, berjalan dari pergelangan kaki sisi medial, sepanjang permukaan anteromedial tungkai ke inguinal. *V. saphena parva (short saphenous vein)* berjalan di bagian belakang betis dari pergelangan kaki bergabung dengan vena profunda pada lipatan poplitea, disamping itu juga berhubungan langsung dengan *v.saphena magna* (17,18). Vena profunda terletak pada berbagai macam otot tungkai, cenderung berjalan berpasangan di sebelah arteri yang akan bermuara di v.

*poplitea* dan *v. femoralis* (1,14,17). Vena komunikan (*perforantes*) menghubungkan vena vena superfisialis dengan vena vena profunda dengan cara menembus fascia otot. Selama kontraksi otot betis, katup-katup *v.perforantes* dan superfisialis menutup, sehingga darah akan mengalir kearah proksimal melalui sistem vena profunda. Pada waktu relaksasi, v profunda mengalami dilatasi yang menimbulkan tekanan negatif. Tekanan negatif ini akan menarik darah dari sistem v superfisialis kedalam sistem profunda melalui *v perforantes*. Penderita dengan insufisiensi vena, darah mengalir dari sistem v profunda kedalam vena superfisialis, sedangkan pada orang sehat katup-katup dalam v perforantes mencegah hal ini.Beberapa *v.perforantes* mempunyai arti klinis, dimana secara anatomi berada disekitar titik *Cocketts* yaitu 7 cm (*Cocketts I*), 12 cm (*Cocketts II*), 18 cm (*Cocketts III*) diatas maleolus medialis (1,19).



**Gambar 1 . DIAGRAM SKEMATIS POMPA OTOT BETIS**

Diambil dari Goldman MP (1)



**Gambar 2 : ANATOMI SUSUNAN VENA TUNGKAI**

Diambil dari Goldman MP ( 1 )

#### **4. ETIOPATOGENESIS**

Patofisiologi terjadi varises tungkai pada dasarnya dibagi menjadi 4 faktor yang dapat saling tumpang tindih yaitu (17).

- a. Peningkatan tekanan vena profunda.
- b. Inkompetensi katup primer.

c. Inkompetensi katup sekunder.

d. Kelemahan fascia.

Keadaan keadaan yang dapat mengakibatkan peningkatan tekanan vena profunda adalah peningkatan tekanan intra abdomen (keganasan abdominal, ascites, kehamilan), inkompetensi *safenofemoral*, inkompetensi katup vv *perforantes*, obstruksi vena intraluminal (11,20). Kembalinya darah yang efisien ke jantung tergantung pada fungsi sistem vena profunda. Pada posisi berdiri saat istirahat tekanan pada pergelangan kaki akan meningkat sekitar 100 – 140 mmHg, selanjutnya akan turun sekitar 40% saat berjalan / aktifitas. Kontraksi otot betis dapat menghasilkan tekanan sekitar 200 – 300 mmHg. Bila terjadi inkompetensi katup, maka tekanan tersebut dapat menyebabkan aliran darah berbalik dari vv profunda ke vv superfisial, sehingga setiap gerakan otot akan semakin menambah jumlah darah ke arah v. profunda dan superfisial, akibatnya terjadi peningkatan tekanan vena dan gangguan mikrosirkulasi (1,14,20).

Hipertensi vena kronis pada tungkai menyebabkan aliran tidak beraturan sehingga terjadi dilatasi vena dan inkompetensi katup lebih lanjut. Katup yang lemah atau tidak berfungsi dapat merupakan faktor pencetus yang mengubah hemodinamik vena sehingga terjadi varises (1,10,17).

Inkompetensi katup primer dapat terjadi karena kerusakan katup yang menetap, misal destruksi atau agensis katup. Inkompetensi katup sekunder merupakan penyebab tersering varises, katup tersebut dapat normal, tetapi menjadi inkompeten akibat pelebaran dinding vena atau karena destruksi pasca trombosis vena profunda. V.

*saphena magna* dan cabang-cabangnya merupakan tempat yang paling sering mengalami varises, sebab dinding vena superfisial ini lemah, hanya mempunyai sedikit jaringan penyangga berupa jaringan ikat, lemak subkutis dan kulit sehingga tidak mampu menahan tekanan hidrostatis yang tinggi akibat gaya gravitasi (11,14,16,21).

#### **FAKTOR PREDISPOSISI :**

Faktor-faktor yang diduga berperan serta dapat mempengaruhi timbulnya varises tungkai, antara lain :

##### **a. Faktor genetik**

Ditunjukkan dengan terjadinya penyakit yang sama pada beberapa anggota keluarga dan gambaran varises pada usia remaja (10). Terdapat hipotesis yang menyatakan bahwa kelainan ini mungkin diturunkan secara *x-linked dominant* dengan penetrasi tak lengkap (13,21)).

##### **b. Faktor kehamilan**

Pengaruh hormonal, peningkatan volume darah dan obstruksi akibat pembesaran uterus merupakan penyebab varises pada kehamilan. Beberapa penelitian mendapatkan bahwa sekitar 70 – 80% wanita menderita kelainan ini pada trimester I, 20 – 25% pada trimester II, dan 1 – 5% pada trimester III (1,13,21).

##### **c. Faktor hormonal**

Diperkirakan terdapat faktor angioproliferatif yang diperantarai oleh hormon, yang dewasa ini masih menjadi topik penelitian para ahli (13). Estrogen menyebabkan relaksasi otot polos dan perlunakan jaringan kolagen sehingga meningkatkan

distensibilitas vena. Selain itu dapat meningkatkan permeabilitas kapiler dan edem. Progesteron menyebabkan penurunan tonus vena dan peningkatan kapasitas vena sehingga dapat menginduksi terjadinya stasis vena, hal ini disebabkan karena adanya hambatan pada aktomiosin kontraktile dinding vena. Hal ini dapat dilihat pada penderita yang mendapat terapi hormonal atau pada siklus menstruasi (1,12,13,19).

**d. Faktor berdiri lama**

Peningkatan tekanan hidrostatik kronis pada pekerjaan yang membutuhkan berdiri lama / duduk lama juga berperan dalam menimbulkan varises. Pada posisi tersebut tekanan vena 10 kali lebih besar, sehingga vena akan teregang diluar batas kemampuan elastisitasnya sehingga terjadi inkompetensi pada katup (13,16,21)

**e. Obesitas**

Hal ini dihubungkan dengan tekanan hidrostatik yang meningkat akibat peningkatan volume darah serta kecenderungan jeleknya struktur penyangga vena (13,21).

**f. Faktor usia**

Pada usia lanjut insiden varises akan meningkat. Dinding vena menjadi lemah karena lamina elastis menjadi tipis dan atrofik bersama dengan adanya degenerasi otot polos. Disamping itu akan terdapat atrofi otot betis sehingga tonus otot menurun (16,20,21).

**g. Sinar ultra violet**

Paparan sinar ultraviolet A dan ultraviolet B mempunyai kemampuan sebagai vasodilator. Kemungkinan adanya peran faktor angioproliferatif oleh sinar

ultraviolet, dalam menimbulkan neoangiogenesis serta dilatasi dari pembuluh darah yang telah ada sebelumnya, masih perlu diterangkan (13 ).

#### **h. Riwayat tromboflebitis**

Penurunan aliran darah menimbulkan keadaan hiperkoagulasi, hal ini meningkatkan insiden tromboflebitis dan trombosis vena profunda pada penderita varises tungkai. Tromboflebitis kambuhan menyebabkan kerusakan dinding vena, sedangkan trombosis vena profunda akan menghambat aliran darah ke proksimal akibatnya terjadi hipertensi vena, dilatasi vena dan inkompetensi katup vena (1,10,13 ).

### **5. KLASIFIKASI DAN GAMBARAN KLINIS**

Varises tungkai terdiri dari varises primer dan sekunder. Varises primer terjadi jika katup sistem vena superfisial (*v. saphena magna, v. saphena parva dan vv. perforantes*) gagal untuk menutup sebagaimana mestinya, sehingga akan terjadi refluks kearah bawah dan terjadi dilatasi vena yang kronis, sedangkan sistem v. profunda masih normal. Varises sekunder terjadi akibat sistem v. profunda mengalami trombosis / tromboflebitis atau adanya fistula arterovenosa, semula keadaan katupnya normal selanjutnya terjadi kompensasi pelebaran pada vena superfisial (3,11,22 )

**Secara klinis varises tungkai dikelompokkan berdasarkan jenisnya,**

**yaitu :**

**a. Varises trunkal**

Merupakan varises *v. saphena magna* dan *v. saphena parva*, diameter lebih dari 8 mm, warna biru —biru kehijauan.

**b. Varises retikular**

Varises yang mengenai cabang *v. saphena magna* atau *v. saphena parva* yang umumnya kecil dan berkelok kelok, diameter 2 – 8 mm, warna biru – biru kehijauan.

**c. Varises kapiler**

Merupakan vena subkutis yang tampak sebagai kelompok serabut halus dari pembuluh darah, diameter 0,1 – 1 mm, warna merah, atau sianotik (jarang) (3,15,18).

**Berdasarkan berat ringannya, varises tungkai dibagi atas 4 stadium,**

**yaitu :**

**- Stadium I**

Keluhan samar (tidak khas) rasa berat, mudah lelah pada tungkai setelah berdiri atau duduk lama. Gambaran pelebaran vena berwarna kebiruan tak jelas.

**- Stadium II**

Mulai tampak pelebaran vena, palpabel dan menonjol

- Stadium III

Varises tampak jelas, memanjang, berkelok kelok pada paha atau tungkai bawah, dapat disertai telangiectasis / "spider vein"

- Stadium IV

Terjadi kelainan trofik berupa ulkus varikosum (15,18,23 ).

Varises tungkai merupakan salah satu manifestasi kutaneus dari insufisiensi vena kronik (IVK), yaitu suatu keadaan gangguan fungsi sistem vena yang disebabkan oleh inkompetensi katup, berhubungan atau tidak dengan obstruksi, dapat mengenai sistem vena superfisialis, vena profunda atau keduanya (1,3,22,24 ).

**Menurut klasifikasi CEAP (1994), IVK dibagi berdasarkan berat ringan manifestasi klinisnya, yaitu :**

- Derajat 0 : tidak terlihat atau teraba tanda tanda gangguan vena
- Derajat 1 : telangiectasis, vena retikular
- Derajat 2 : varises tungkai
- Derajat 3 : edem tanpa perubahan kulit
- Derajat 4 : perubahan kulit akibat gangguan vena (pigmentasi, dermatitis stasis, *lipodermatosklerosis*)
- Derajat 5 : perubahan kulit seperti diatas dengan ulkus yang sudah sembuh
- Derajat 6 : perubahan kulit seperti diatas dengan ulkus aktif (2,7).

Gejala klinis IVK timbul akibat adanya hipertensi vena baik karena obstruksi, refluks atau kombinasi keduanya. Hipertensi vena persisten akan mempengaruhi fungsi kapiler, tekanan trans mural dan intra mural meningkat, mendorong cairan, elektrolit dan eritrosit keluar memasuki jaringan sehingga terjadi edem dan hiperpigmentasi. Kapiler mengalami dilatasi dan penurunan kecepatan aliran darah, hal ini mempengaruhi adhesi leukosit (neutrofil) pada mikrosirkulasi dan venula post kapiler, akibatnya leukosit akan terperangkap pada endotel dan teraktivasi sehingga melepaskan radikal bebas, enzim proteolitik dan sitokin, disamping itu fibrin perikapiler akan menjadi barier terhadap difusi oksigen dan nutrisi lain. Semua keadaan ini menyebabkan kerusakan jaringan berupa hipoksia, iskhemi, nekrosis lemak, pigmentasi kulit dan ulkus (5,7,14).

## **6. DIAGNOSIS**

Dalam menghadapi penderita dengan varises tungkai, sebelum melakukan pemeriksaan khusus, pemeriksaan klinis tetap merupakan dasar penilaian medis, meskipun saat ini teknologi dalam menentukan diagnosis kelainan kelainan vena sudah berkembang pesat. Evaluasi penderita varises dimulai dengan riwayat penyakitnya (20).

### **6.1. ANAMNESIS**

Gejala pada varises seringkali tidak seimbang dengan perubahan patologis yang ada. Penderita varises stadium awal dan kecil mungkin mempunyai keluhan lebih berat dibandingkan pada varises besar dan kronis (1). Anamnesis yang penting ditanyakan meliputi :

- Keluhan penderita
- Awitan penyakit, gejala dan perkembangan lesi adalah faktor penting yang perlu dipertimbangkan untuk mengetahui keparahan penyakit dan perencanaan pengelolaan.
- Faktor predisposisi
- Riwayat penyakit sistemik, pengobatan dan tindakan medis / pembedahan sebelumnya untuk penyakit vena (1,6).

#### **6.1.1. Keluhan**

Terdiri atas keluhan rasa berat, rasa lelah, rasa nyeri, rasa panas / sensasi terbakar pada tungkai, kejang otot betis, bengkak serta keluhan kosmetik (1,10,14,16). Keluhan biasanya berkurang dengan elevasi tungkai, untuk berjalan atau pemakaian bebat elastik, dan makin bertambah setelah berdiri lama, selama kehamilan, menstruasi, atau pengobatan hormonal (1,16,25 ).

#### **6.1.2. Faktor predisposisi**

Ditanyakan keadaan yang menyangkut faktor predisposisi yang telah disebutkan sebelumnya, antara lain : riwayat varises dalam keluarga, usia, paritas, keluhan saat menstruasi, pemakaian kontrasepsi hormonal atau terapi hormonal lain, lama duduk / berdiri (15,20,25 ).

### **6.1.3. Penyakit sistemik, pengobatan dan tindakan medis / pembedahan sebelumnya.**

Riwayat penyakit sistemik yang perlu ditanyakan antara lain adalah riwayat penyakit kardiovaskular, stroke, penyakit diabetes, imobilisasi yang lama, fraktur / trauma pada tungkai, keganasan, riwayat operasi daerah abdomen (10,20 ).

Riwayat tindakan medis / pembedahan sebelumnya antara lain pemakaian bebat elastik, skleroterapi, bedah vaskular (flebektomy) (16,25 ).

## **6.2. PEMERIKSAAN FISIK**

Inspeksi tungkai dilakukan dibawah penyinaran yang cukup pada posisi eksorotasi tungkai dan pemeriksaan pada tungkai yang abduksi dari arah belakang akan membantu visualisasi varises. Perlu diperhatikan tanda kronisitas dan kelainan kulit seperti telangiectasis, *atrofi blanch*, dermatitis stasis, edem, perdarahan, ulkus. Daerah vena yang berkelok diraba untuk menilai ketegangan varises dan besarnya pelebaran vena, pulsasi arteri harus teraba, bila tidak teraba maka harus dilakukan pemeriksaan lebih lanjut untuk mengetahui apakah ada obstruksi arteri. Mungkin terdapat *pitting* edem atau peningkatan turgor otot betis. Distribusi anatomi varises perlu digambarkan dengan jelas. Beberapa pemeriksaan sederhana mungkin dapat dilakukan, antara lain uji *Brodie - Trendelenburg*, *Schwartz*, *Perthes*, dapat memperkirakan derajat dan ketinggian lokasi inkompetensi katup vena, namun seringkali tidak akurat dan tidak dapat menunjukkan dengan tepat lokasi katup yang abnormal, sehingga dengan ditemukannya alat *ultrasonografi doppler*, nilai dari pemeriksaan tersebut menjadi kurang (1,10,14,15).

### **6.3. PEMERIKSAAN KHUSUS VENA**

Beberapa pemeriksaan untuk evaluasi IVK pada varises tungkai antara lain, adalah :

- *Ultrasonografi doppler*
- *Plethysmography (Photoplethysmography, strain gauge plethysmography)*
- *Duplex venous scanning*
- *Phlebography (1,7,22,26).*

#### **6.3.1. ULTRASONOGRAFI DOPPLER**

Dengan alat ini kita dapat mengetahui refluk dan menentukan lokasinya. Pancaran gelombang ultra yang terus menerus dipakai untuk mendeteksi sel darah merah yang bergerak, kemudian pancaran gelombang suara ini direfleksikan kembali ke probe penerima dan diubah menjadi suara yang dapat didengar atau dicatat dalam bentuk grafik. (1,20,26).

#### **6.3.2. PHOTOPLETHYSMOGRAPHY (PPG)**

Merupakan pemeriksaan kualitatif non invasif, manfaat pemeriksaan dengan alat ini adalah

- Evaluasi efektivitas pompa sistem vena profunda betis dengan menghitung waktu yang diperlukan untuk pengisian kembali vena profunda setelah vena dikosongkan dengan cara pompa otot betis (*Refilling Time / RT*)

- Mengukur derajat insufisiensi vena
- Meramalkan hasil eliminasi varises
- Evaluasi hasil pengobatan (1,22 ).

**Cara pemeriksaan :**

*Photoplethysmography* menggunakan dioda yang terdiri atas sebuah pemancar cahaya dan sebuah sensor penerima untuk mengukur perubahan volume darah dalam pleksus venosus subkutan, dengan mencatat perubahan intensitas warna kulit dibawah dioda. Perubahan volume tersebut dapat mencerminkan volume darah dari seluruh tungkai.

- Penderita duduk relaks dengan lutut dibengkokkan pada sudut antara 90-120 derajat. Probe kecil diletakkan pada aspek medial tungkai (sekitar 8-10 cm diatas maleolus medialis). Sesudah tungkai diistirahatkan beberapa menit untuk mendapatkan garis dasar yang konstan, penderita kemudian mendorofleksikan kaki 5 kali untuk mengaktifkan pompa otot betis dan mengefektifkan drainage sistem vena. Sesudah pemompaan otot betis berhenti, darah akan mengisi ulang pleksus vena. Bila waktu pengisian ulang (RT) kurang dari 25 detik menunjukkan adanya insufisiensi vena, sebaliknya bila RT memanjang (> 25 detik) menunjukkan fungsi katup vena normal.
- Bila test awal menunjukkan RT < 25 detik, test diulang dengan torniket (sekitar 80-100 mmHg) pada paha; bila RT normal berarti sumber refluks pada taut *safenofemoralis* atau vv *perforantes Hunterian* setinggi pertengahan paha.
- Bila tetap memendek test diulang dengan torniket dibawah lutut (setinggi betis); RT akan kembali normal bila refluks terjadi pada vv *perforantes* betis atau taut *safenopopliteal*.

- Bila dengan torniket pemeriksaan PPG tidak normal, maka memerlukan pemeriksaan lebih lanjut sebelum pengobatan dimulai

Hasil pengukuran RT kemudian direkam untuk diinterpretasikan dalam bentuk grafik (1,22).

**Penilaian derajat insufisiensi vena berdasarkan PPG (2)**

Derajat / gradasi	RT	Interpretasi
N / 0	$\geq 25$ detik	vena baik (insufisiensi -)
I	20-24 detik	insufisiensi vena ringan
II	10-19 detik	insufisiensi vena sedang
III	< 10 detik	insufisiensi vena berat

**6.3.3. STRAIN GAUGE PLETHYSMOGRAPHY**

Merupakan pemeriksaan kuantitatif hemodinamik vena dengan cara mengukur kapasitas, distensibilitas dan waktu pengosongan (*Emptying Time / EM*) vena (22,27).

*Strain gauge plethysmography (SPG)* digunakan untuk mengukur perubahan lingkaran tungkai dengan cara mengikat alat seperti manset kecil sekeliling betis. Alat ini dibuat dari tabung karet silikon berlubang halus yang diisi dengan merkuri atau campuran logam cair untuk membentuk manset pengukur tegangan, yang dapat diletakkan disekitar betis untuk mengukur perubahan lingkarannya. Karena tahanan listrik cairan atau merkuri dalam ukuran ini adalah sesuai dengan panjangnya, tahanan yang lebih besar didapatkan ketika pengukur tegangan memanjang dan nilai lebih kecil

didapat ketika memendek. Perubahan pengukur tahanan ini kemudian direkam untuk diinterpretasikan pada grafik rekaman.

Awalnya, pengukur tegangan diletakkan disekeliling betis, dan kurva *plethysmography* dikalibrasi pada garis dasar. Kemudian, darah mengumpul pada vena betis dengan pemompaan manset pneumatik yang terletak diatas lutut dan dan sekeliling paha. Dengan berjalannya grafik rekaman, manset paha secara cepat dipompa hingga 50 mmHg. Hasil pengumpulan vena menekan vena betis dan meningkatkan volume betis, yang memanjangkan pengukur tegangan. Ketika pengukur tegangan memanjang, tahananannya meningkat.

Kurva mencapai plateau ketika tekanan vena berlebihan manset menutup tekanan dan vena betis berhenti terisi oleh darah yang dipompakan kedalamnya dari sirkulasi arterial. Segmen kurva ini diistilahkan kapasitas vena (*venous capacitance / VC*), menunjukkan titik dimana penekanan penuh pada vena betis dengan kumpulan darah. Hal ini diukur pada *plethysmography* sebagai tinggi dalam milimeter dari garis dasar awal ke plateau 2 menit sesudah manset paha dipompa.

Biasanya, hal ini dibandingkan dengan standar listrik, yaitu setiap kenaikan 10 mm pada kurva menunjukkan kenaikan volume 1% pada ukuran betis. Kenaikan volume 2 – 3% atau kenaikan tinggi plateau 20 – 30 mm diatas garis dasar ditentukan sebagai batas normal.

Sekali plateau VC tercapai, manset dilepaskan dan darah yang terkumpul pada vena betis dibiarkan mengalir keluar ke vena *poplitea* dan vena *femoral*. Pengosongan vena tungkai kemudian menurunkan volume dan lingkaran betis, yang

memendekkan panjang pengukur tegangan dan menurunkan tahanannya. Pengosongan ini menyebabkan kurva turun ke garis dasar selama fase aliran vena (“venous outflow” / VO) dari pemeriksaan *plethysmography*. VO menunjukkan penurunan volume betis per unit waktu sesudah manset dilepaskan atau persentase penurunan volume per menit (%/menit). Penurunan volume betis > 20%/menit adalah normal.

Vena profunda betis normal mampu mendapatkan kenaikan volume darah yang banyak. Secara normal, tekanan intralumen pada vena profunda betis adalah rendah dan dinding venanya dalam keadaan semi kolaps, mengizinkan kenaikan volume darah ketika manset paha dipompa. Kemampuan ini hilang ketika terdapat obstruksi aliran vena pada vena *poplitea*, *femoral* atau *pelvis*. Obstruksi menyebabkan tekanan intralumen vena profunda betis meningkat, dan dindingnya menjadi kaku dan melebar. Karena vena vena ini telah melebar, reaksi terhadap pemompaan manset paha terbatas, yang menunjukkan trombus pada sistem *femoropoplitea*. Vena profunda betis telah melebar dan terisi dengan darah sebelum pemeriksaan *plethysmography* dimulai karena obstruksi aliran sistem *femoropoplitea* (22 ).

#### **6.3.4. DUPPLEX VENOUS SCANNING (DVS)**

Merupakan kombinasi pencitraan model B dan *Doppler*. Pencitraan model B menggunakan sebuah transduser gelombang ultra yang ditempelkan pada kulit sebagai sumber dan detektor. Pantulan gelombang suara yang terjadi dapat memberikan citra struktur anatomi, dan pergerakan struktur tersebut dapat dideteksi dalam bentuk bayangan.(2,26).

Alat ini pada umumnya digunakan untuk evaluasi sistem vena profunda, terutama trombosis. Selain itu dapat juga dipakai untuk evaluasi sistem superfisialis, vv. *perforantes*, derajat refluks, dan sebagai alat bantu dalam penyuntikan untuk memastikan larutan sklerosan berada dalam vena yang diinginkan (2,26).

### **6.3.5. PLEBOGRAPHY**

*Plebography* merupakan pemeriksaan invasif yang menggunakan medium kontras. Terdapat 4 teknik pemeriksaan yaitu : *ascending*, *descending*, *intra osseous* dan *varicography*. Pemeriksaan ini untuk mengetahui adanya sumbatan dan menunjukkan vena yang melebar, berkelok kelok serta katup yang rusak. (14,22,26 ).

## **7. PENATALAKSANAAN**

Penanganan varises tungkai dapat berupa konservatif (non bedah) dan/ atau pembedahan, tergantung keadaan penderita serta berat ringannya penyakit. Penanganan ditujukan bukan hanya untuk menghilangkan keluhan, memperbaiki fungsi vena, perbaikan kosmetik dan mencegah komplikasi , tetapi juga untuk memperbaiki kualitas hidup penderita (1,7,11 ).

### **a. TERAPI KOMPRESI**

Dasar penanganan terhadap insufisiensi vena kronis adalah terapi kompresi. Cara ini berfungsi sebagai katup vena yang membantu pompa otot betis untuk mencegah kembalinya aliran darah vena, edem kaki dan bocornya bahan

fibrin sehingga mencegah pembesaran vena lebih lanjut, tetapi tidak mengembalikan ukuran vena (7,10,28).

Terapi kompresi dapat berupa : bebat elastik atau “elastic stockings” (kaus kaki khusus), digunakan sepanjang hari kecuali penderita tidur dan pemakaiannya harus tepat dari telapak kaki sampai bawah lutut (*tuber anterior tibia*) dengan kompresi sekitar 30 –40 mmHg (3,10,14,28).

b. SKLEROTERAPI

Merupakan tindakan penyuntikan larutan kedalam pembuluh darah vena yang melebar secara abnormal atau yang tidak dapat diterima secara kosmetik (20,29). Terapi ini bukan hanya untuk kosmetik dengan hilangnya gambaran vena, selain itu juga akan menghilangkan keluhan nyeri dan rasa tidak enak dan mencegah komplikasi seperti plebitis yang kambuhan dan ulserasi (7,28,30).

Penyuntikan larutan (sklerosan) kedalam vena menyebabkan iritasi tunika intima dan merusak lapisan endotel, sehingga menyebabkan trombosis, endosklerosis dan fibrosis pembuluh darah, yang selanjutnya diserap oleh jaringan sekitarnya, tanpa terjadi rekanalisasi (7,28,31). Sklerosan dapat digolongkan dalam 3 jenis, yaitu : larutan deterjen ( polidokanol ), larutan osmotik/hipertonik ( larutan garam hipertonik atau kombinasi dengan gula hipertonik ), iritan kimia (polyiodide iodine ) (16,20,28,31).

Skleroterapi dilakukan untuk telangiectasis, varises retikular, varises persisten atau rekuren pasca bedah serta varises pada penderita lanjut usia. Kontra indikasi skleroterapi pada varises adalah obstruksi berat pada tungkai, riwayat trombosis vena profunda, penyakit pembekuan darah. Sedangkan kontra indikasi relatif adalah kehamilan, penderita imobilisasi, diabetes, obesitas, urtikaria dan dugaan alergi terhadap sklerosan (1,3,16 )

Efek samping yang mungkin timbul adalah urtikaria, hiperpigmentasi, dermatitis kontak, folikulitis, telangiectasis, lepuh, erosi, memar disekitar suntikan dan rasa nyeri. Komplikasi yang lebih serius tetapi jarang adalah nekrosis kulit, ulkus, mikrotrombus, hematoma intravaskular, tromboflebitis superfisial, trombosis vena profunda dengan emboli paru, anafilaksis (1,16,28,29,32 ).

#### b. FARMAKOTERAPI

Pengobatan ini berdasarkan pada penggunaan obat yang bekerja terhadap gangguan fungsional pada insufisiensi vena kronis. Penelitian yang mengandung aspek seperti vasomotriksitas, perubahan pada komponen intravaskular, perubahan aliran darah, penarikan lekosit, perbaikan pengertian tentang mekanisme peradangan dan peranan sistem limfatik pada perkembangan edem, menyebabkan berkembangnya bahan baru yang berdampak terapi (28 ).

Obat venotropik dapat memperbaiki tonus vena, mengurangi respon peradangan dan kebocoran kapiler, mencegah pelepasan radikal bebas oleh lekosit

dan memperbaiki drainage sistem limfatik (6,8). Terdapat beberapa kelompok bahan venotropik yang akhir akhir ini digunakan, yaitu (28) :

	FORMULA	INDIKASI
BENZOPYRONE :		
- Alfa – benzopyrone	1,2 benzopyrone	limfedema
• Cumarine	6,7 dihydocumarine	
• Esculetina		
- Gamma – benzopyrone	3,5,7 - trihidroxi - 4	IVK
• Flavona: Diosmine	metoxiflavone	
	7 ramnoglucoside	
• Flavans : Hesperidine		IVK
• Troxerutine		
CALSIUM DOBESILATE	Dihidroxi 2,5 Calsium Benzanosuphate	IVK
ESCYNE		IVK
Tribenoside	Etyl 3,5,6 Tri-O-benzyl-D-Glucofuranoside	IVK

#### c. TERAPI PEMBEDAHAN

Pembedahan biasanya dilakukan pada penderita dengan varises ukuran besar, varises pada tungkai atas sisi medial atau anterior, adanya komplikasi stasis (pigmentasi, dermatitis, ulkus), simptomatik dan insufisiensi *perforantes* (1,20,33)

Hasil yang ingin dicapai adalah menghilangkan gejala, mengatasi komplikasi dari stasis, mengembalikan fisiologi vena. Pada teknik yang terbaru akan mengurangi besarnya varises vena dan mengurangi jaringan parut. Pada kasus berat dengan *lipodermatosklerosis* dan ulkus, prosedur endoskopi yang

meliputi deseksi fascia dan *perforantes* inkompeten menunjukkan hasil yang menjanjikan (28,33).

Pembedahan pada sistem vena superfisial antara lain *saphenectomy* (ekstra – intralumen), bedah mikro, bertujuan untuk mengurangi hipertensi vena dengan cara menghilangkan refluks profunda ke superfisial. Pembedahan pada sistem vena profunda yaitu prosedur *internal shunt*, *valvuloplasty*, masih dalam penelitian, bertujuan untuk menghilangkan refluks dengan cara perbaikan atau transplantasi katup dan menghilangkan sumbatan aliran (28).

d. TINDAKAN UMUM DAN DIETETIK

Penderita dengan insufisiensi vena harus selalu mencegah berlanjutnya gangguan ini dan perkembangan edem tungkai bawah dengan memperbaiki kualitas hidup antara lain :

1. Tidur dengan tungkai dinaikkan (15 – 20 cm)
2. Menghindari berat badan berlebihan. Diet dianjurkan kaya serat .
3. Beberapa aplikasi panas pada tungkai dihindari (matahari, air, sauna, botol air panas, pengobatan dengan lilin panas, dsb).
4. Hindari berdiri terlalu lama (berjalan lebih baik daripada berdiri atau duduk).
5. Kompresi segmental pada tungkai (bebat pergelangan kaki )
6. Olah raga yang dianjurkan : berjalan, berenang, senam.
7. Pada kasus nyeri mendadak, pembengkakan tungkai, segera dirujuk ke dokter.
8. Pengobatan ulkus dilakukan dibawah pengawasan dokter (aseptik).

9. Derajat kompresi kaus kaki penyokong ditentukan oleh dokter.
10. Selama hamil, gunakan kaus kaki penyokong ( 28 ).

## **B. FLAVONOID SEBAGAI OBAT VENOTROPIK**

Flavonoid adalah derivat dari *gamma benzopyrone* yang terdiri atas beberapa kelas (golongan) antara lain *o*-(*betahidroksi ethyl rutosides*), *flavon (diosmin)*, *flavonon (hesperidine)* dan *troxerutin* (28,34). Flavonoid diketahui menghambat aktifitas enzim yang berperan dalam transformasi asam lemak tak jenuh pada membran sitoplasma (35). Flavonoid mempunyai efek antioksidan, anti inflamasi, anti alergi, anti virus, anti kanker dan berperan proteksi pada penyakit hati dan kardiovaskular, hal ini berhubungan dengan hambatan flavonoid terhadap beberapa target enzim antara lain *phospholipase A2*, *siklooksigenase* dan *lipooksigenase ATP-ase* (34,36,37,38 ).

### Penyakit penyakit yang diobati dengan flavonoid (34)

Penyakit	Sasaran	Flavonoid	Terbukti hasilnya
Inflamasi	Sintetase PG	Quercetin dsb	Menghilangkan nyeri lokal; menormalisasikan temperatur tubuh
Diabetes melitus	Aldose reduktase	Quercetin dsb	Menurunkan tekanan bola mata
	Dinding kapiler (PG)	Rutin/citrin	Menghentikan perdarahan
Alergi	H <sup>+</sup> -ATP ase dari mast cell	Disodium chromoglycate	Mencegah sekresi histamin dsb
Nyeri kepala	Sintese PG	Quercetin dsb	Gejala menghilang
Parodontosis	Dinding kapiler (PG)	Quercetin dsb	Menghilangkan nyeri perdarahan; menormalkan jaringan gusi
Kanker	(Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> )ATP-ase	Quercetin dsb	Menormalisasikan sel (hanya kultur jaringan yang diuji)
Infeksi virus	H <sup>+</sup> -ATPase dari membran lysosome	Quercetin dsb	Mencegah pembuangan pelindung
Common cold	H <sup>+</sup> -ATPase dari membran lysosome	Quercetin dsb	Tidak terdapat bukti ilmiah
Onkogenesis kimiawi	Aryl hidroxylase	Quercetin dsb	Hanya percobaan laboratorium
Sengatan lebah	Epoxide hydrolase	Quercetin dsb	Menghilangkan nyeri lokal
Bedah mulut	Sintesis PG	Quercetin dsb	Menghilangkan nyeri lokal
Ulkus lambung/duodenum	Sintesis PG	Quercetin dsb	Menghentikan perdarahan; menghilangkan nyeri

PG = prostaglandin, tromboksan dan leukotrin

## 1. MIKRONISASI FRAKSI FLAVONOID (*ARDIUM*®)

Mikronisasi fraksi flavonoid (*Ardium*®) merupakan golongan plebotonik dan vaskuloprotektif yang mengandung ekstrak flavonoid yaitu diosmin 90% dan hesperidin 10% (34,39). Obat tersebut secara farmakologis mempunyai 3 titik tangkap yaitu berpengaruh pada peningkatan tonus vena, drainage limfatik dan proteksi terhadap mikrosirkulasi, sehingga dapat mengatasi gejala dan kelainan akibat insufisiensi vena kronis (9,28).

## 2. FARMAKOKINETIK *ARDIUM*®

### 2.1. ABSORBSI

*Ardium* mengandung 450 mg *diosmin* dan 50 mg *hesperidin*, tersedia dalam bentuk sediaan mikronisasi. Partikel bahan aktifnya berukuran kurang dari 2 mikron sehingga mudah terabsorpsi dengan cepat dan baik. Absorpsi *Ardium* mencapai  $\pm 72\%$ , yaitu mencapai 4 kali lipat dari sediaan yang tak dimikronisasi (9,40,41,42). Konsentrasi obat maksimal tercapai dalam waktu 1 jam. Makanan tidak mempengaruhi absorpsi, bahkan pada beberapa orang tertentu, pemberiannya dianjurkan bersama makanan untuk mengurangi gangguan saluran cerna. Dosis terapi 2 tablet sehari, frekwensi pemberian dianjurkan adalah sekali sehari karena ternyata pemberian sekali sehari maupun 2 kali sehari tidak memberikan perbedaan yang bermakna. Pemberian sekali sehari juga memudahkan dan meningkatkan kepatuhan penderita. (40,43)

## 2.2. DISTRIBUSI

*Ardium* terdistribusi secara cepat ke hampir seluruh tubuh seperti saluran cerna, hati, jantung, otot dan saluran limfe. *Ardium* mempunyai konsentrasi yang tinggi pada jaringan ikat bawah kulit dan saluran limfe (40).

## 2.3. METABOLISME

*Ardium* dimetabolisme terutama di saluran cerna dan hepar menjadi beberapa metabolit seperti *asam hippuric*, *hidroksi phenil propionic* dan *diosmetin*. Khusus *diosmetin* adalah metabolit yang juga mempunyai aktivitas plebotropik (40).

## 2.4. ELIMINASI

*Ardium* sebagian besar di eliminasi melalui faeses sekitar 80%, sebagian lagi melalui urin dalam bentuk tidak aktif. *Ardium* diduga mengalami siklus enterohepatik, dengan waktu paruh  $\pm$  11 jam (40).

# 3. FARMAKODINAMIK *ARDIUM*®

## 3.1. AKTIVITAS VENOTROPIK

Dua tablet *Ardium* sehari secara bermakna memperbaiki tonus vena. Perbaikan tonus ini terjadi tanpa adanya perubahan pada jantung maupun arteri. Efek perbaikan tonus vena terjadi dalam waktu 1 jam sesudah dosis pertama serta bertahan selama 24 jam (39,40). Perbaikan tonus vena diduga erat kaitannya dengan perbaikan sensitivitas vena terhadap rangsangan noradrenalin. *Ardium* menyebabkan vena lebih

peka terhadap rangsangan noradrenalin ,yang akhirnya menimbulkan kontraksi otot polos vena. Dengan kata lain dibutuhkan konsentrasi noradrenalin yang lebih kecil pada vena untuk berkontraksi. Lama sensitivitas juga sejalan dengan perbaikan tonus vena, yaitu terjadi selama 24 jam dengan pemberian 1 kali sehari (9,40,44).

### 3.2. AKTIVITAS LIMFATIK

*Ardium* selain aktif memperbaiki tonus vena, juga bekerja pada sistem limfatik, terutama pada fungsi drainage. Penelitian menggunakan *Ardium* yang dilabel dengan radioaktif menunjukkan konsentrasi di sistem limfatik. *Ardium* bekerja meningkatkan kontraksi saluran limfe maupun tekanan limfatik, sehingga dapat memperbaiki fungsi drainage sistem limfe. Efek ini sesuai dengan kaidah farmakodinamik, yaitu bersifat "dose dependent", berarti makin tinggi dosis akan makin baik drainage limfatiknya (Cotonat, 1988). Mekanisme kerja pada sistem limfatik juga berhubungan dengan adanya sensitisasi saluran limfe terhadap adanya noradrenalin. Drainage limfatik sangat bermakna mengatasi limfedema.(32,40,45)

### 3.3. SISTEM MIKROSIRKULASI

Mekanisme kerja *Ardium* lainnya adalah terhadap sistem mikrosirkulasi yaitu :

#### a. Perbaikan fungsi kapiler

Dengan cara memperbaiki resistensi kapiler dan mengurangi fragilitasnya sehingga kapiler tidak mudah rusak. Hal ini terbukti dengan pengukuran angiosterrogram, dimana dibutuhkan tekanan yang lebih besar untuk merusakkan

kapiler (46). *Ardium* juga mengurangi hiperpermeabilitas kapiler yang dapat dievaluasi dengan “radio-labelled albumin”, terlihat jelas pengurangan kebocoran albumin ke interstitial.(35,40)

**b. Hambatan pelepasan mediator inflamasi**

*Ardium* terbukti mengurangi pelepasan mediator inflamasi yang berperan dalam proses peradangan perikapiler pada insufisiensi vena kronis seperti *histamin*, *bradikinin* dan *leukotrin*. Hal ini jelas akan sangat mengurangi inflamasi perikapiler dan rasa nyeri.(9,38,40,47)

**c. Perbaikan hemorheologi**

Aktivitas *Ardium* pada sistem mikrosirkulasi tercermin dari perbaikan fungsi hemorheologi, terutama pada eritrosit dan leukosit, terbukti terjadi kenaikan velositas eritrosit dan leukosit serta menghambat destruksi yang disebabkan oleh leukosit. Mekanisme kerja pada leukosit terutama dengan menghambat proses adhesi, migrasi dan *trapping*. *Ardium* juga memperbaiki nutrisi jaringan yang dapat dilihat dari peningkatan tekanan parsial oksigen darah yang diukur dengan *laser doppler* dan oksimetri transkutaneus. (9,40,47,48)

#### **4. AKSEPTABILITAS**

*Ardium* merupakan obat yang aman digunakan, dilihat dari data farmakologinya yang mempunyai batas keamanan sangat luas. Toleransi yang baik pada

terapi jangka pendek maupun jangka panjang dengan pemantauan 1 tahun. Menurut analisa Meyer, 1995; pola efek sampingnya hampir sama dengan plasebo, kecuali pada gangguan saluran cerna. Pada beberapa kasus timbul gangguan gastrointestinal ringan dan bersifat sementara atau gangguan autonomik (9,49,50).

Aman diberikan pada hampir semua keadaan patologis yang menyertai indikasi utamanya, seperti kelainan kardiovaskular, gastrointestinal, neurologis, pada orang tua dan ibu hamil. Tidak berpengaruh terhadap parameter laboratorium ginjal, hati, profil lipid maupun metabolik lain.(49)

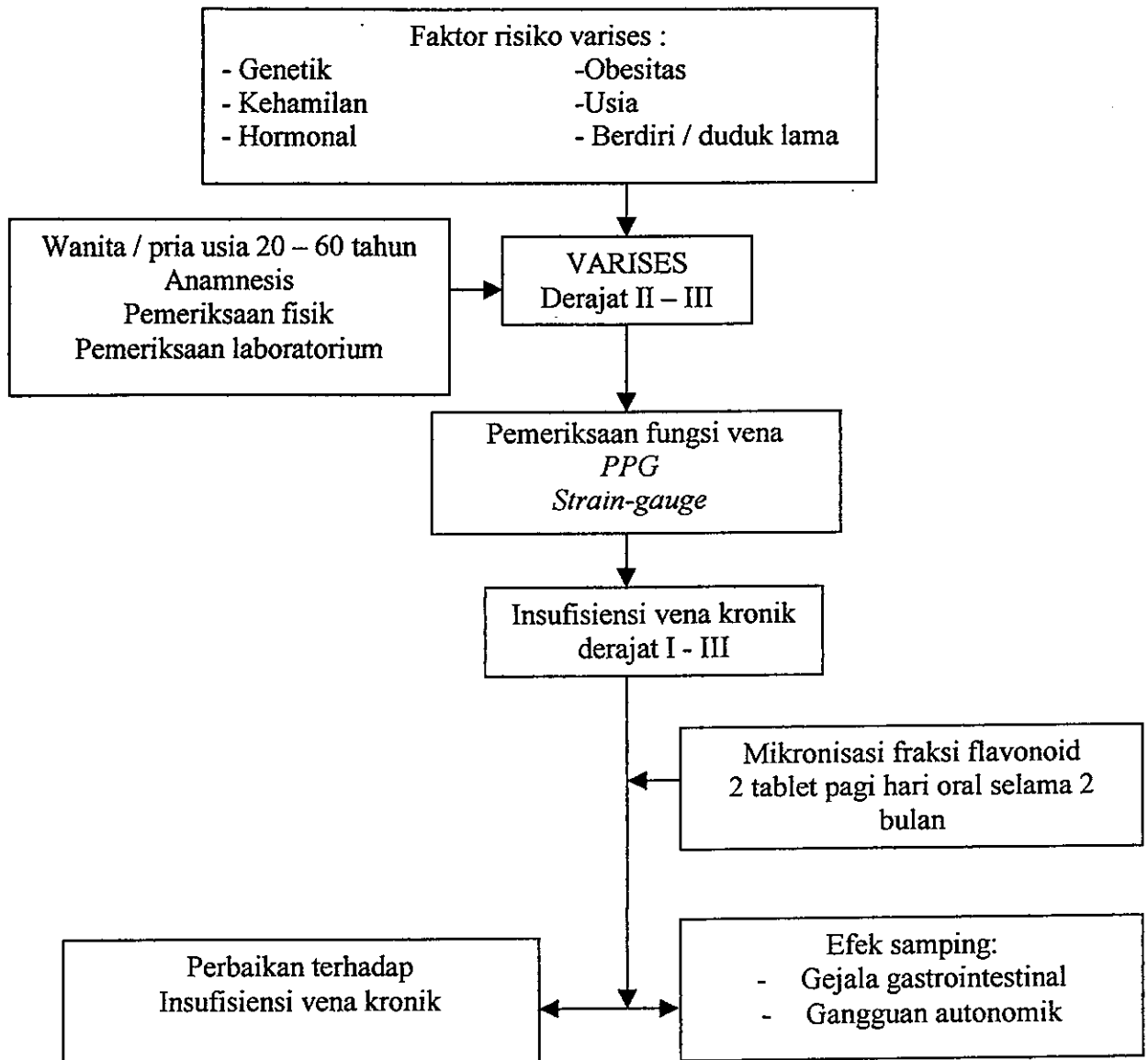
Tidak toksis dan tidak teratogenik yang terbukti pada binatang percobaan, serta tidak menunjukkan adanya efek photosensitivitas. (9,49) Dapat dikombinasikan dengan hampir semua jenis obat seperti obat kardiovaskular, endokrin, reumatik, gastroenterologi maupun anti infeksi. Sejauh ini belum ada data yang menunjukkan adanya inkompatibilitas dengan obat lain.(49)

**BAB III**  
**HIPOTESIS**

**Flavonoid akan menimbulkan perbaikan terhadap insufisiensi vena kronik**

## BAB IV

### KERANGKA DASAR PENELITIAN



## **BAB V**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **A. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN**

Penelitian dilakukan di sub bagian Dermatologi Umum Bagian / SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang, Unit Diagnostik Vaskular dan Laboratorium Klinik RS Telogorejo Semarang, mulai bulan Januari 1999 – April 1999.

#### **B. RANCANGAN PENELITIAN**

Penelitian ini menggunakan “one group pre and post test design”

#### **C. POPULASI PENELITIAN**

Populasi penelitian ini adalah wanita dan pria dengan varises tungkai yang memenuhi kriteria

#### **D. KRITERIA INKLUSI**

- Penderita berusia 20-60 tahun, wanita dan pria.
- Keadaan umum baik.
- Penderita varises tungkai stadium II – III.
- Mengisi surat pernyataan bersedia mengikuti penelitian.

## **E. KRITERIA EKSKLUSI**

- Wanita hamil, menyusui dan menggunakan kontrasepsi hormonal.
- Penderita yang menggunakan teknik kompresi pada tungkai bawah dalam 3 bulan terakhir (bebat elastik / *stocking*).
- Penderita yang telah mendapat obat vasoaktif 1 bulan menjelang penelitian dimulai.
- Penderita yang sedang mendapat pengobatan dengan obat plebotonik, anti koagulan, kortikosteroid, anti inflamasi non steroid, anti platelet, analgetik, diuretik, calcium channel blocker, anti hemoroid oral.
- Penderita yang sedang mendapat obat penelitian lain dalam 3 bulan terakhir.
- Menderita gangguan faal ginjal atau hati, dalam keadaan penyakit berat lainnya.
- Riwayat alergi obat (flavonoid).
- Penderita dengan gejala dan tanda yang tidak seluruhnya akibat vena (berasal dari arteri, saraf atau gangguan metabolik).
- Tidak mematuhi aturan / protokol penelitian

## F. PERHITUNGAN JUMLAH SAMPEL

$$n = \frac{\delta^2 (Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha})^2}{\mu_0 - \mu_1}$$
$$= \frac{10^2 (0,84 + 1,645)^2}{(16 - 20,3)^2} = \frac{100 (6,175)^2}{(-4,3)^2} = \frac{617,5}{18,48} = 33,39$$

Perkiraan DO = 10%

$$n = \frac{n}{1 - 0,1} = \frac{33,39}{0,9} = 37,1$$

**Jumlah sampel = 38**

Keterangan :

Derajat kemaknaan ( $\alpha$ ) = 0,05

$\beta$  = 20% (Power =  $1 - \beta = 1 - 20\% = 80\%$ )

Hipotesis alternative =  $\mu_1 > \mu_0$

$\delta = 10$

$\mu_0 = 16$  (perkiraan rerata RT sebelum terapi)

$\mu_1 = 20,3$  (perkiraan rerata RT yang diharapkan sesudah terapi)

## G. BAHAN DAN ALAT

1. BAHAN : mikronisasi fraksi flavonoid (*Ardium®*) 500 mg
2. ALAT :
  - Status penderita
  - Surat pernyataan kesediaan mengikuti penelitian
  - Lembar jadwal pelaksanaan penelitian

- Kamera dan film untuk dokumentasi
- Timbangan berat badan
- Midline dengan skala 1 mm
- Tensimeter dan stetoskop
- Alat tulis

#### **H. VARIABEL, BATASAN OPERASIONAL, SKALA UKURANNYA**

1. Jenis kelamin : wanita dan pria (data berskala nominal)
2. Umur : 20 – 60 tahun (data berskala rasio)
3. Pendidikan : Tidak sekolah / tidak mendapat pendidikan formal, SD, SLTP, SLTA, akademi, perguruan tinggi (data berskala ordinal)
4. Pekerjaan :
  - Jenis pekerjaan (data berskala nominal )
  - Waktu bekerja ( data berskala rasio )
5. Status perkawinan : (data berskala nominal )
  - Jumlah paritas ( data berskala rasio )
6. Keluhan utama :
  - Rasa lelah pada tungkai
  - Rasa berat pada tungkai
  - Rasa terbakar / panas pada tungkai
  - Rasa kram / kaku otot betis

- Bengkak

Dengan kriteria yaitu :

- Tidak ada
- Ringan : kadang kadang ada, membaik dengan pergerakan, tidak mengganggu
- Sedang : ada sedikit, membaik dengan pergerakan atau elevasi tungkai, mengganggu
- Berat : sangat terasa, tidak membaik dengan elevasi tungkai maupun pergerakan, sangat mengganggu

( data berskala ordinal )

7. Peningkatan keluhan karena :

- berdiri lama
- saat istirahat
- karena menstruasi

Dengan kriteria, yaitu : tidak ada, kadang-kadang, ada.

( data berskala ordinal )

8. Pengurangan keluhan karena :

- Elevasi tungkai
- Berjalan / aktifitas
- Pemakaian *stocking*

Dengan kriteria, yaitu : tidak ada, kadang-kadang, ada.

( data berskala ordinal )

9. Riwayat pengobatan untuk varises :

- Bebat elastik / *stocking*
- Obat plebotonik oral
- Suntikan
- Pembedahan

10. Riwayat penyakit yang pernah atau sedang diderita :

- Diabetes mellitus
- Hipertensi
- Stroke
- Penyakit jantung
- Penyakit ginjal
- Hepatitis
- Tromboplebitis
- Perdarahan
- Patah tulang tungkai
- Alergi obat
- Pembedahan
- Kegemukan
- Keganasan
- Haemorrhoid

11. Riwayat obat lain yang sedang diminum :  
 NSAID, steroid, hormon, antikoagulan, diuretik, beta blocker, Ca inhibitor, analgetik, anti hemorrhoid
12. Riwayat aktifitas / kebiasaan : (data berskala rasio)  
 - Rata rata berdiri per hari  
 - Rata rata duduk per hari
13. Riwayat varises dalam keluarga : ya dan tidak (data berskala nominal)
14. Jenis varises : ( data berskala ordinal )  
 - Varises trunkal diameter > 8 mm  
 - Varises retikular diameter 2 – 8 mm  
 - Varises kapiler diameter 0,1 – 1 mm
15. Lokasi varises : tungkai kanan – kiri ( data berskala nominal )
16. Komplikasi varises : (data berskala nominal )  
 - Gatal  
 - Pigmentasi  
 - Perdarahan  
 - Ulkus
17. Derajat insufisiensi vena kronis dengan *Photoplethysmography (PPG)* dengan mengukur *Refilling Time (RT)* : (data berskala rasio )
18. Kapasitas vena diukur dengan *Strain – gauge plethysmography*.

Nilai Normal : 2 – 3%

Meningkat : > 3% ( data berskala ordinal )

19. Penilaian laboratorium ( data berskala rasio ) :

Darah :

- Hb, Ht, hitung jenis, LED
- Eritrosit, leukosit, trombosit
- Fungsi hati (SGOT, SGPT)
- Fungsi ginjal (ureum, kreatinin)

20. Penilaian efek samping

Efek samping dinilai secara klinis dengan kriteria :

- Ringan : keluhan dan gejala klinis ringan, misal : mual, pusing, pruritus, yang hilang sendiri tanpa pengobatan, tanpa menghentikan penelitian.
- Sedang : keluhan yang lebih nyata dan mengganggu, misal : nyeri epigastrium, muntah, diare, insomnia serta memerlukan pengobatan , tanpa menghentikan penelitian.
- Berat : gejala dan keluhan yang sangat mengganggu sehingga penelitian perlu dihentikan dan diberikan pengobatan.

( data berskala ordinal )

21. Status gizi : menggunakan *Body Mass Index (BMI)* atau Indeks Masa Tubuh

(IMT)

Indeks < 19	: rendah gizi
19 – 20,9	: kurus
21 –23	: normal
23,1 – 24	: gemuk
> 24	: obesitas ( data berskala ordinal )

## I. CARA KERJA DAN PENGUMPULAN DATA

1. Seleksi penderita :
  - Sesuai kriteria inklusi dan eksklusi
  - Menjadi responden setelah menyetujui untuk diberikan pengobatan per oral serta menandatangani lembar persetujuan (lampiran 1)
  - Diberikan jadwal pelaksanaan (lampiran 2)
2. Pengumpulan data dasar :
  - Data subyektif dan obyektif sesuai dengan status penderita (lampiran 3)
  - Dilakukan sebelum diberi pengobatan (H0)
3. Pemberian pengobatan dengan tablet mikronisasi fraksi flavonoid (*Ardium*®), 2 tablet per hari secara oral pagi hari selama 2 bulan.  
 Penderita diharuskan menyerahkan blister obat yang sudah terpakai sebelum diberi obat lagi. Penderita diberi nomer urut 1 – 40, penderita yang *drop out*

sebelum selesai pengobatan dengan alasan selain kegagalan pengobatan atau efek samping harus diganti.

4. Evaluasi / pengamatan :
  - Pada hari ke 14, ke 28, ke 42, dan ke 56.
  - Berupa gejala subyektif, tanda obyektif serta efek samping (lampiran 3).
5. Dokumentasi : dilakukan sebelum dan sesudah pengobatan
6. Tabulasi

#### **J. TERMINASI PENELITIAN**

1. Timbul efek samping / komplikasi yang berat setelah minum obat.
2. Penderita tidak dapat mengikuti jadwal kontrol yang telah ditetapkan
3. Penderita tidak menghendaki penelitian diteruskan
4. Pemberian obat telah selesai pada waktunya sesuai jadwal yang diberikan.

#### **K. PENGOLAHAN DAN ANALISA DATA**

Data yang tercatat pada status penderita diberi kode, kemudian ditabulasi dan dianalisa dengan menggunakan *personal computer* dan perangkat lunak yang dipakai dalam analisis adalah *SPSS/PC + versi 5*.

Untuk pengambilan kesimpulan statistik dilakukan uji kemaknaan memakai :

1. Perbedaan rerata *Refilling Time* dan kapasitas vena sebelum dan sesudah pengobatan dianalisa dengan uji *Student t-test*.

2. Kesimpulan hasil pengobatan terhadap kapasitas vena menggunakan *Fisher's Exact test*.
3. Hubungan antara variabel variabel lain yang bersifat kualitatif ditentukan dengan *uji Kai kwadrat (Chi Square test)*. *Fisher's Exact test* digunakan bila terdapat 2 atau lebih jumlah *cell* dengan nilai *expected* < 5.
4. Hubungan antara 2 variabel yang berskala ordinal dianalisa dengan *Rank (Spearman Correlation= Rs)*
5. Batas kemaknaan yang diambil adalah 5% dengan kriteria :
  - Sangat bermakna jika  $p < 0,01$
  - Bermakna jika  $0,01 < p < 0,05$
  - Tidak bermakna jika  $p >$  atau sama dengan  $0,05$
6. Kriteria respon perbaikan klinis setelah pengobatan adalah perbaikan derajat insufisiensi vena kronik :
  - Sangat baik jika RT > 25 detik.
  - Baik jika RT 20 – 24 detik
  - Sedang jika RT 10 – 19 detik
  - Kurang jika RT < 10 detik

## BAB VI

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### A. KARAKTERISTIK PENDERITA

Jumlah penderita varises tungkai yang memenuhi kriteria dan mengikuti penelitian ini adalah 40 orang ( $n=40$ ), terdiri dari 28 wanita (70%) dan 12 pria (30%) yang telah dilakukan pengobatan dengan mikronisasi fraksi flavonoid (*Ardium®*). Semua penderita dapat mengikuti penelitian sesuai dengan jadwal sampai selesai pengobatan.

##### A.1. DATA SUBYEKTIF

Pada penelitian ini, rentang usia penderita berkisar antara 22 – 56 tahun dengan rerata 40,25 tahun dan simpang baku 8,71 tahun. Kelompok usia 40 – 49 tahun merupakan peserta terbanyak yaitu 17 orang (42,5%) terdiri dari 13 wanita (76,5%) dan 4 pria (23,5%).

Pada kepustakaan dikatakan bahwa insiden varises meningkat dengan bertambahnya usia, dan puncaknya pada usia 30 – 40 tahun. Diatas usia 45 tahun varises terjadi 3 kali lebih sering pada wanita dibandingkan pria (11,14 ).Hal ini sesuai dengan penelitian ini.

Penelitian lain di Amerika Serikat pada tahun 1994, varises terutama didapatkan pada usia 30 – 50 tahun (13,16).

Pendidikan penderita adalah setingkat SLTA yaitu 20 orang (50%), perguruan tinggi 15 orang (37,5%), akademi 5 orang (12,5%). Sebagian besar penderita

adalah pekerja, yaitu sebagai perawat / bidan 15 orang (37,5%), pegawai negeri sipil 9 orang (22,5%), dokter 5 orang (12,5%), mahasiswa 5 orang (12,5%), dan swasta 4 orang (10%).

Penderita yang mempunyai riwayat varises pada keluarga adalah 27 orang (67,5%), dengan perincian yaitu 23 orang pada orang tua [ibu 19 orang (70%), ayah 4 orang (15%)] dan 4 orang diderita oleh saudara (10%). Sedangkan penderita lainnya 13 orang (32,5%) tidak mempunyai riwayat keluarga. Pada penelitian Sadick NS selama 5 tahun didapatkan 84%(420 dari 500 penderita) mempunyai riwayat keluarga dan 80% (340 penderita) didapatkan riwayat penyakit yang sama pada pihak ibu, sedangkan penelitian Vin F dkk, mendapatkan adanya riwayat keluarga sebanyak 65,4% (12,13).

Pada penelitian ini sebagian besar penderita berstatus sudah menikah yaitu 35 orang (87,5%), dari 26 penderita wanita, awitan terjadinya varises pada saat hamil hanya 3 orang (12%), sedangkan jumlah parietas terbanyak adalah 3 yaitu sebanyak 12 orang (46,3%). Selanjutnya jumlah parietas 2 sebanyak 7 orang (26,9%), parietas 4 sebanyak 3 orang (11,6%) dan parietas 0,1,5 dan 6 masing masing 1 orang.

Penelitian Sadick NS, didapatkan 30% (150 penderita) menderita varises selama kehamilan. Pada kepustakaan dikatakan bahwa kehamilan dihubungkan dengan terjadinya inkompetensi katub sekunder, pengaruh hormonal merupakan faktor utama, disamping meningkatnya tekanan hidrostatik akibat pembesaran uterus (1,13,21). Pada penelitian Besle didapatkan peningkatan prevalensi varises pada multipara dibandingkan primipara. Menurut Framingham terdapat peningkatan resiko terjadinya varises sebesar 20 – 30% pada parietas lebih dari 2 (49).

Sadick NS pada penelitiannya mendapatkan 18% mempunyai riwayat menggunakan kontrasepsi oral, dan 9 diantaranya masih minum pil kontrasepsi pada saat pemeriksaan dilakukan. Penelitian lain mendapatkan 56,36% penderita varises dari 2295 orang akseptor kontrasepsi hormonal berusia 21 – 40 tahun (12,13 ).Hal ini agak berbeda dengan hasil penelitian ini ,yaitu hanya didapatkan 2 penderita (7,7%) yang mempunyai riwayat memakai kontrasepsi hormonal.

Pada kepustakaan dikatakan bahwa pada sekitar seperlima individu normal akan terjadi distensi vena dan inkompetensi katup yang akan menyebabkan refluks aliran darah vena, bila berdiri 5 jam atau lebih dan duduk lama (16 ). Pada penelitian ini semua penderita (100%) dalam pekerjaannya membutuhkan berdiri lebih dari 5 jam setiap hari, dengan rerata lama berdiri per hari 8,82 jam, dengan simpang baku 1,66 jam dan rentang 6 – 14 jam. Sedangkan rerata lama duduk per hari adalah 6,58 jam, dengan simpang baku 1,92 jam dan rentang 2 – 10 jam. Sebagian besar penderita duduk rata rata lebih dari 5 jam per hari (77,5%).

Sadick NS pada penelitiannya mendapatkan 8% wanita menderita varises pada usia 20 – 29 tahun, 24% pada usia 40 – 49 tahun dan 43% pada dekade ke tujuh (13). Pada suatu penelitian di Israel dan Amerika Serikat didapatkan 20% wanita dan 3% pria menderita varises pada dekade ke tiga, serta 50% wanita dan 40% pria pada dekade ke tujuh (49).

Penelitian ini didapatkan usia awitan terbanyak pada kelompok usia 26 – 30 tahun yaitu 14 orang (35%), awitan pada usia kurang dari 20 tahun didapatkan 6 orang (15%). Dari kelompok usia 51 – 55 tahun hanya 1 orang (2,5%). Usia rata-rata awitan

terjadinya varises adalah 28,42 tahun, dengan simpang baku 8,12 tahun dan rentang 15 – 55 tahun. Didapatkan 10 wanita (40%) dengan awitan setelah kehamilan, data yang diperoleh pada penelitian ini hampir sama dengan hasil penelitian Sadick NS yang mendapatkan 49% wanita mengalami varises setelah kehamilan (13).

**Tabel 1**

**Distribusi keluhan pada tungkai**

Keluhan	Frekwensi	%
Rasa lelah	37	92,5
Rasa berat	38	95
Rasa terbakar	21	52,5
Kram / kaku	26	65
Bengkak	7	17,5
<b>Peningkatan keluhan</b>		
Istirahat	20	50
Berdiri lama (aktifitas)	38	95
Menstruasi	7	25
<b>Pengurangan keluhan</b>		
Mengangkat tungkai	38	95
Berjalan (aktifitas)	25	62,5
Memakai stocking	3	7,5

Dari tabel diatas didapatkan hasil yaitu rasa berat dan lelah merupakan keluhan terbanyak (95% dan 92,5%), sedangkan kram / kaku sebanyak 65%, rasa terbakar (52,5%) dan bengkak 17,5%.

Pada kepustakaan didapatkan data yang berbeda tentang keluhan varises tungkai, yaitu rasa nyeri (53%), rasa lelah (27%), rasa terbakar (26%), kaku atau kram (21%) dan berdenyut (1%) (16).

Disamping itu didapatkan peningkatan keluhan pada saat berdiri lama yaitu sebanyak 38 orang (95%). Dari kepustakaan dikatakan bahwa keluhan akan meningkat pada keadaan berdiri lama atau duduk lama serta pada kehamilan dan siklus menstruasi (1,16). Distensibilitas vena lebih meningkat pada saat fase luteal dibandingkan fase folikuler pada siklus menstruasi (1). Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 7 orang (25%) yang merasakan peningkatan keluhan pada siklus menstruasi.

Pada tabel diatas menunjukkan pengurangan keluhan dengan mengangkat tungkai, didapatkan pada 38 penderita (95%), dengan aktifitas pada 25 orang (62,5%) dan pemakaian stocking hanya pada 3 orang (7,5%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa keluhan pada varises dapat berkurang dengan menggunakan *stocking* atau dengan berjalan dan mengangkat tungkai (1,16,28 ).

Lama keluhan rata rata adalah 6,33 tahun, dengan simpang baku 5,12 tahun, rentang 1 – 25 tahun. Lama keluhan terbanyak pada kelompok 0 – 5 tahun yaitu 24 orang (60%). Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Vin F dkk, mereka mendapatkan lama keluhan terbanyak pada kelompok 1 – 3 tahun yaitu 36,3%,

kelompok lebih dari 3 tahun sebanyak 34,5% serta kelompok kurang dari 1 tahun sebanyak 29,2% (12).

Pada kepustakaan dikatakan bahwa varises tungkai dapat menimbulkan komplikasi antara lain, dermatitis stasis (pigmentasi, gatal), fibrosis (*lipodermatosklerosis, atrophie blanche*), selulitis, ulserasi, perdarahan dan tromboflebitis superfisial (16,22 ). Pada penelitian ini didapatkan adanya riwayat komplikasi hanya 4 orang penderita (10%) dengan perincian gatal pada 2 orang (5%), dermatitis stasis dan perdarahan masing masing 1 orang (2,5%).

## **A.2. DATA OBYEKTIF**

Pada penelitian ini, penderita yang memiliki status rendah gizi yaitu sebanyak 6 orang (15%), dengan status gizi kurus 5 orang (12,5%), normal ada 11 orang (27,5%), sedangkan 5 orang (12,5%) adalah gemuk. dan 13 orang (32,5%) dengan obesitas. Hal ini sedikit berbeda dengan penelitian Sadick NS yang mendapatkan 15% penderita adalah gemuk, sedangkan Vin F mendapatkan 14,2% kasus. Kegemukan merupakan salah satu faktor predisposisi terjadinya varises (1,12,13 ).

**Tabel 2**

**Distribusi, lokasi, stadium dan jenis varises**

Karakter	Frekwensi	%
<b>Lokasi</b>		
Tungkai kanan	17	42,5
Tungkai kiri	23	57,5
<b>Stadium varises</b>		
II	25	62,5
III	15	37,5
<b>Jenis varises</b>		
Trunkal	7	17,5
Retikular	33	82,5
Kapiler	0	0

Tabel 2 memperlihatkan, bahwa varises lebih banyak didapatkan pada tungkai kiri yaitu sebanyak 23 (57,5%). Varises stadium II didapatkan pada 25 orang (62,5%) dan 15 orang (37,5%) dengan varises stadium III. Pada penelitian Basuki S dkk didapatkan 41,27% varises stadium II dan 24,88% varises stadium III. Sedangkan varises stadium I dan IV masing masing 28,87% dan 4,98% (15).

Disamping itu didapatkan jenis varises yang terbanyak adalah varises retikular yaitu pada 33 orang (82,5%), sedangkan varises trunkal pada 7 orang (17,5%).

Temuan ini sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Basuki S dkk terhadap 1226 penderita, yang mendapatkan jenis varises terbanyak adalah varises retikuler (35,4%) sedangkan varises trunkal sebanyak 32,95% dan varises kapiler (31,65%). Peneliti lain mendapatkan jenis varises retikular 23,13%, varises trunkal 20,51% dan varises kapiler 56,36% (12,15).

**Tabel 3**

**Distribusi derajat insufisiensi vena kronik sebelum pengobatan**

Karakter	Frekwensi	%
Normal	0	0
Derajat I (ringan)	22	55
Derajat II (sedang)	18	45
Derajat III (berat)	0	0

Dari tabel diatas, didapatkan sebanyak 22 orang (55%) menderita IVK derajat I (ringan), dan sebanyak 18 orang (45%) menderita IVK derajat II, tidak ada penderita dengan IVK derajat III (berat).

## B. HASIL UJI BEDA

Tabel 4

Distribusi perubahan rasa lelah tungkai menurut hari pengamatan.

n=40

Hari ke	Rasa lelah				Total
	Tidak ada	Ringan	Sedang	Berat	
0	1	2	14	23	40
14	6	22	12	-	40
28	33	7	-	-	40
42	39	1	-	-	40
56	40	-	-	-	40

Pada tabel diatas, terlihat bahwa hari sebelum pengobatan didapatkan penderita yang mengeluh rasa lelah berat sebanyak 23 orang (57,5%), rasa lelah sedang sebanyak 14 orang (35%), rasa lelah ringan sebanyak 2 orang (5%), dan yang tidak mengeluh rasa lelah hanya 1 orang (2,5%). Pada hari ke 14 setelah pengobatan yang mengeluh rasa lelah berat tidak ada, sedangkan yang mengeluh rasa lelah sedang berkurang menjadi 12 orang (30%), dan yang mengeluh rasa lelah ringan bertambah menjadi 22 orang (55%). Penderita yang tidak ada keluhan, meningkat menjadi 6 orang (15%) dan semakin bertambah banyak pada pengamatan hari selanjutnya. Pada akhir pengamatan (H56) semua penderita (100%) tidak ada keluhan rasa lelah.

Menurut perhitungan statistik, keluhan rasa lelah terdapat perbedaan yang sangat bermakna antara sebelum dan sesudah pengobatan (  $R_s = -0,83$  ;  $p = 0,0$  )

**Tabel 5**  
**Distribusi perubahan rasa berat tungkai menurut hari pengamatan**  
**n=40**

Hari ke	Rasa berat				Total
	Tidak ada	Ringan	Sedang	Berat	
0	1	4	15	20	40
14	7	22	11	-	40
28	33	6	1	-	40
42	40	-	-	-	40
56	40	-	-	-	40

Seperti yang terlihat pada tabel 5 diatas, bahwa sebelum pengobatan terdapat 20 orang (50%) yang mengeluh rasa berat yang berat, dan 15 orang (37,5%) yang mengeluh rasa berat sedang. Keluhan rasa berat ringan didapatkan pada 4 orang (10%), sedangkan hanya 1 orang (2,5%) yang tidak mempunyai keluhan rasa berat.

Keluhan rasa berat semakin menghilang seiring dengan pengamatan hari ke 14,28. Pada hari ke 42 setelah pengobatan sampai akhir pengamatan sudah tidak ada lagi keluhan rasa berat pada semua penderita (100%).

Sehingga secara statistik ada perbedaan yang sangat bermakna antara sebelum dan sesudah pengobatan ( $R_s = -0,82$  ;  $p = 0,0$  ).

**Tabel 6**

**Distribusi perubahan rasa terbakar menurut hari pengamatan.**

**n=40**

Hari ke	Rasa terbakar				Total
	Tidak ada	Ringan	Sedang	Berat	
0	16	6	8	10	40
14	25	9	6	-	40
28	36	4	-	-	40
42	39	1	-	-	40
56	40	-	-	-	40

Tabel 6 diatas menunjukkan, bahwa sebelum dilakukan pengobatan terdapat 10 orang (25%) yang mengeluh rasa terbakar berat, 8 orang (20%) dengan keluhan rasa terbakar sedang, 6 orang (15%) dengan keluhan rasa terbakar ringan serta penderita yang tidak ada keluhan rasa terbakar sebanyak 16 orang (40%). Keluhan rasa terbakar semakin menghilang pada pengamatan hari ke 42, sehingga pada pengamatan terakhir (H56) sudah tidak ada penderita yang mengeluh rasa terbakar.

Secara statistik terdapat perbedaan yang sangat bermakna antara sebelum dan sesudah pengobatan ( $R_s = -0,54$  ;  $p = 0,0$  ).

**Tabel 7**

**Distribusi perubahan rasa kaku / kram tungkai menurut hari pengamatan.**

**n=40**

Hari ke	Kaku / kram				Total
	Tidak ada	Ringan	Sedang	Berat	
0	15	3	14	8	40
14	38	2	-	-	40
28	38	2	-	-	40
42	40	-	-	-	40
56	40	-	-	-	40

Pada tabel tersebut diatas, menunjukkan bahwa keluhan rasa kaku / kram yang berat terdapat pada 8 orang (20%), yang tidak mengeluh rasa kaku / kram ada 15 orang (37,5%). Sedangkan 3 orang (7,5%) hanya mengeluh rasa kaku / kram ringan dan 14 orang (35%) dengan keluhan rasa kaku / kram sedang. Setelah pengamatan hari ke 42, sudah tidak ada lagi keluhan rasa kaku / kram pada semua penderita (100%) sampai hari terakhir pengamatan.

Terdapat perbedaan yang sangat bermakna terhadap keluhan rasa kaku / kram tungkai antara sebelum dan sesudah pengobatan ( $R_s = -0,53$  ;  $p = 0,0$ ).

**Tabel 8**

**Distribusi keluhan bengkak tungkai menurut hari pengamatan.**

**n=40**

Hari ke	Bengkak				Total
	Tidak ada	Ringan	Sedang	Berat	
0	33	3	3	1	40
14	39	1	-	-	40
28	40	-	-	-	40
42	40	-	-	-	40
56	40	-	-	-	40

Seperti tampak pada tabel 8, terdapat 1 orang penderita (2,5%) yang mengeluh bengkak berat, sebagian besar penderita yaitu 33 orang (82,5%) tidak mengeluh adanya bengkak pada tungkai. Bengkak ringan dan sedang masing masing dikeluhkan oleh 3 orang penderita (7,5%). Keluhan bengkak ternyata tidak ada lagi pada semua penderita (100%) sejak pengamatan hari ke 28 setelah pengobatan. Secara statistik didapat perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah pengobatan ( $R_s = -0,27$  ;  $p = 0,01$ ).

**Tabel 9**

**Distribusi peningkatan keluhan tungkai saat istirahat menurut hari pengamatan.**

**n=40**

Hari ke	Peningkatan keluhan saat istirahat			Total
	Tidak ada	Kadang	Ada	
0	20	6	14	40
14	31	9	-	40
28	38	2	-	40
42	40	-	-	40
56	40	-	-	40

Dari tabel diatas, peningkatan keluhan pada tungkai saat istirahat selalu ada pada 14 orang penderita (35%), terdapat 6 orang (15%) yang kadang kadang masih merasa adanya peningkatan keluhan saat istirahat, sedangkan 20 orang (50%) tidak merasa adanya peningkatan keluhan saat istirahat. Peningkatan keluhan saat istirahat makin menghilang, pada hari pengamatan ke 28 hanya kadang kadang terdapat pada 2 orang (5%). Sejak hari ke 42 pengamatan sudah tidak terdapat keluhan tersebut pada semua penderita. Tampak perbedaan yang sangat bermakna antara sebelum dan sesudah terapi ( $R_s = - 0,48$  ;  $p = 0,0$  ).

**Tabel 10**

**Distribusi peningkatan keluhan karena berdiri lama menurut hari pengamatan.**

**n=40**

Peningkatan keluhan karena berdiri lama				
Hari ke	Tidak ada	Kadang	Ada	Total
0	-	2	39	40
14	2	34	4	40
28	17	23	-	40
42	35	5	-	40
56	38	2	-	40

Seperti tampak pada tabel 10, peningkatan keluhan akibat berdiri lama terjadi pada semua penderita, yaitu 38 orang (95%). Pada pengamatan hari ke 14 terdapat 2 orang (5%) yang tidak lagi mengeluh adanya peningkatan akibat berdiri lama. Pada akhir pengamatan (H56), hampir semua penderita tidak mempunyai keluhan tersebut yaitu 38 orang (95%), namun terdapat 2 orang (5%) yang kadang kadang masih merasakan keluhan tersebut. Secara statistik terdapat perbedaan yang sangat bermakna antara sebelum dan sesudah pengobatan ( $R_s = -0,85$  ;  $p = 0,0$  ).

**Tabel 11**

**Distribusi peningkatan keluhan karena menstruasi menurut hari pengamatan.**

**n=20**

Hari ke	Peningkatan keluhan sebelum / saat menstruasi			Total
	Tidak ada	Kadang	Ada	
0	15	1	4	20
14	18	2	-	20
28	18	2	-	20
42	20	-	-	20
56	20	-	-	20

Pada tabel 11, dari 20 penderita wanita yang masih menstruasi didapatkan peningkatan keluhan karena menstruasi sebanyak 4 orang (20%), sedangkan 1 orang (5%) hanya kadang kadang mengeluh ada peningkatan. Setelah dilakukan pengobatan, ternyata pada hari ke 42 sudah tidak ada peningkatan keluhan karena menstruasi pada semua penderita wanita (100%). Ada perbedaan yang sangat bermakna antara sebelum dan sesudah pengobatan ( $R_s = -0,3$  ;  $p = 0,002$  ).

**Tabel 12**

**Distribusi perubahan keluhan gatal menurut hari pengamatan**

**n = 40**

Pengamatan	Rasa gatal			Total
	( - )	Berkurang	( + )	
H 0	36	-	4	40
H 14	36	-	4	40
H 28	39	-	1	40
H 42	40	-	-	40
H 56	40	-	-	40

Seperti tampak pada tabel 12, terdapat 4 orang (10%) yang mengeluh rasa gatal pada tungkai. Pada pengamatan hari ke 28 hanya 1 orang (2,5%) yang masih mengeluh rasa gatal. Sejak pengamatan hari ke 42 setelah pengobatan, keluhan rasa gatal sudah menghilang pada semua penderita. Terdapat perbedaan yang sangat bermakna antara sebelum dan sesudah pengobatan ( $R_s = - 0,20$  ;  $p=0,004$ ).

**Tabel 13**

**Distribusi perubahan pigmentasi tungkai menurut hari pengamatan.**

**n=40**

Pengamatan	Pigmentasi			Total
	( - )	Berkurang	( + )	
H 0	38	-	2	40
H 14	38	-	2	40
H 28	38	2	-	40
H 42	38	2	-	40
H 56	38	2	-	40

Tabel diatas menunjukkan, adanya keluhan pigmentasi pada 2 orang penderita (5%). Pigmentasi ini makin berkurang (memudar) sampai pada hari terakhir pengamatan, namun tidak hilang sama sekali. Secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah pengobatan ( $R_s = 0,005$  ;  $p=0,9$ ). Pada kepustakaan dikatakan bahwa pengobatan terhadap pigmentasi ini tergantung dari keadaan hipertensi vena yang mendasari, bila hipertensi vena dapat diatasi, maka pigmentasi lambat laun akan memudar (22 ).

**Tabel 14****Hubungan antara keluhan dengan stadium varises**

Jenis keluhan	Stadium varises		Jumlah	p
	II	III		
Rasa lelah (+)	24	13	37	0,3
Rasa lelah (-)	1	2	3	
Rasa berat (+)	24	14	38	0,6
Rasa berat (-)	1	1	2	
Rasa terbakar (+)	12	9	21	0,4
Rasa terbakar (-)	13	6	19	
Rasa kram (+)	15	11	26	0,4
Rasa kram (-)	10	4	14	
Bengkak (+)	2	5	7	0,04
Bengkak (-)	23	10	33	

Tabel 14 menunjukkan bahwa, keluhan rasa lelah, rasa berat, rasa terbakar dan kram lebih banyak dirasakan pada penderita varises stadium II dibandingkan varises stadium III. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa seringkali gejala pada varises tidak seimbang dengan perubahan patologis yang ada. Penderita varises yang kecil pada stadium awal mungkin mempunyai keluhan lebih berat dibandingkan varises besar dan kronis (1,14). Namun secara statistik tidak tampak

bermakna antara keluhan rasa lelah, rasa berat, rasa terbakar dan kram dengan derajat varises. Hubungan yang bermakna tampak pada keluhan bengkak dengan derajat varises ( $p=0,04$ ).

**Tabel 15**

**Hubungan antara keluhan dengan derajat insufisiensi vena kronik**

Jenis keluhan		Derajat IVK			p
		Ringan	Sedang	Jumlah	
Rasa lelah	(+)	21	16	37	0,4
	(-)	1	2	3	
Rasa berat	(+)	22	16	38	0,1
	(-)	0	2	2	
Rasa terbakar	(+)	11	10	21	0,7
	(-)	11	8	19	
Kram	(+)	16	10	26	0,2
	(-)	6	8	14	
Bengkak	(+)	3	4	7	0,4
	(-)	19	14	33	

Dari tabel diatas, menunjukkan bahwa lebih banyak penderita yang mengeluh rasa lelah, rasa berat, rasa terbakar dan kram pada derajat IVK yang ringan

dibandingkan pada IVK sedang. Sedangkan keluhan bengkak pada penderita IVK sedang terdapat 4 orang (10%) , pada penderita IVK ringan 3 orang (7,5%). Secara statistik tidak tampak hubungan yang bermakna antara keluhan rasa lelah, rasa berat, rasa terbakar, kram maupun bengkak dengan derajat IVK.

**Tabel 16**

**Perbedaan rerata *Refilling Time* sebelum dan sesudah pengobatan.**

Refilling Time	Rerata (detik)	SD	SE	Jumlah kasus	p
PRE	19,15	3,61	0,57	40	0,0
POST	28,25	9,58	1,52	40	

Tabel 16 diatas memperlihatkan rerata *Refilling Time* (RT) sebelum dilakukan pengobatan adalah 19,15 detik, dengan simpang baku 3,61 detik. Setelah pengobatan rerata RT memanjang yaitu 28,25 detik, dengan simpang baku 9,58 detik. Perbedaan rerata RT sebelum dan sesudah pengobatan adalah 9,1 ( 95% CI : 5 ; 12 ). Dengan *student' t test*, tampak kenaikan RT yang sangat bermakna antara sebelum dan sesudah pengobatan (  $p = 0,0$  ).

**Tabel 17**

**Perbedaan rerata kapasitas vena sebelum dan sesudah pengobatan**

Kapasitas vena	Rerata (%)	SD	SE	Jumlah kasus	p
Sebelum	6,15	2,19	0,34	40	0,0
Sesudah	4,26	1,88	0,29	40	

Dari tabel 17, dapat dikemukakan bahwa rerata kapasitas vena sebelum pengobatan adalah 6,12% dengan simpang baku 2,19. Setelah pengobatan rerata kapasitas vena terdapat penurunan yaitu 4,26%, simpang baku 1,88. Penurunan rerata kapasitas vena sebelum dan sesudah pengobatan adalah  $-1,89$  (95% CI :  $-2,7$  ;  $-0,9$ ).

Dengan student' t test tampak penurunan kapasitas vena yang sangat bermakna antara sebelum dan sesudah pengobatan ( $p = 0,0$ ).

**Tabel 18**

**Hasil perbaikan kapasitas vena sebelum dan sesudah pengobatan**

Terapi	Kapasitas vena		Total
	Normal	Meningkat	
Sebelum	1	39	40
Sesudah	7	33	40

Dari tabel 18 diatas menunjukkan bahwa sebelum pengobatan hanya 1 orang (2,5%) dengan kapasitas vena normal, sedangkan lainnya yaitu 39 orang (97,5%) mempunyai kapasitas vena yang meningkat. Setelah pengobatan tampak ada peningkatan jumlah penderita dengan nilai kapasitas vena dalam batas normal yaitu 7 orang (17,5%). Secara statistik dengan Fisher's Exact Test tampak perbedaan yang bermakna antara tonus vena sebelum dan sesudah pengobatan ditinjau dari nilai normal kapasitas vena (  $p= 0,02$  ).

**Tabel 19**

**Perbaikan derajat insufisiensi vena kronik sebelum dan sesudah pengobatan**

Terapi	Derajat IVK				Total
	Normal	I	II	III	
Sebelum	0	22	18	0	40
Sesudah	26	10	4	0	40

$X^2 = 39,41$        $df = 3$        $p = 0,0$

Tabel 19 diatas memperlihatkan bahwa sebelum pengobatan terdapat 22 orang (55%) dengan insufisiensi vena kronik derajat I (ringan) dan 18 orang (45%) dengan insufisiensi vena kronik derajat II. Setelah pengobatan tampak perbaikan yaitu terdapat 26 orang (65%) yang tidak lagi mengalami insufisiensi vena kronis (normal), sedangkan 10 orang (25%) dengan insufisiensi vena kronis derajat I dan 4 orang (10%) dengan insufisiensi vena kronis derajat II. Secara statistik tampak perbaikan derajat

insufisiensi vena kronik secara sangat bermakna dibandingkan dengan keadaan sebelum pengobatan ( $p = 0,0$ ).

**Tabel 20**

**Distribusi stadium varises sebelum terapi ditinjau dari derajat IVK**

Stadium varises	Derajat IVK			Total
	I	II	III	
II	14	11	0	25
III	8	7	0	15

$X^2 = 0,03$        $df = 1$        $p = 0,8$

Dari tabel diatas, ditinjau dari derajat IVK, maka sebelum terapi proporsi penderita dengan varises stadium II dan III tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,8$ ).

**Tabel 21**

**Hubungan stadium varises dengan hasil pengobatan terhadap IVK**

Stadium varises	Derajat IVK			
	Normal	I	II	III
II	20	5	0	0
III	6	5	4	0

$X^2 = 9,6$      $df = 2$      $p = 0,008$

Tabel tersebut diatas, menunjukkan bahwa setelah pengobatan, tampak varises stadium II secara sangat bermakna mengalami perbaikan derajat IVK yang lebih besar dibandingkan pada varises stadium III ( $p = 0,008$ ).

**Tabel 22.**

**Hubungan derajat insufisiensi vena kronik dengan hasil pengobatan**

	Derajat IVK				Total
	Sebelum	Sesudah pengobatan			
	Normal	Ringan	Sedang	Berat	
Ringan	19	3	0	0	22
Sedang	7	7	4	0	18
Berat	0	0	0	0	0
	26	10	4	0	40

$X^2 = 10,8$        $df = 2$        $p = 0,004$

Dari tabel diatas menunjukkan bahwa, sebelum pengobatan penderita dengan IVK derajat ringan sebanyak 22 orang, setelah pengobatan terdapat 19 orang ( 86,4% ) yang mengalami perbaikan menjadi normal, dan yang tetap IVK derajat ringan terdapat 3 orang ( 13,6% ).

Sedangkan penderita yang menderita IVK derajat sedang sebelum pengobatan yaitu 18 orang, setelah pengobatan terdapat 7 orang ( 38,9% ) yang normal, dan yang mengalami perubahan menjadi IVK ringan sejumlah 7 orang ( 38,9% ), 4 orang lainnya ( 22,2% ) tetap ( IVK derajat sedang ).

Hal ini menunjukkan bahwa penderita IVK derajat ringan secara sangat bermakna menunjukkan perbaikan yang lebih besar dibandingkan pada penderita IVK sedang ( $p = 0004$ )

**Tabel 23****Hasil terapi terhadap derajat insufisiensi vena kronis, ditinjau dari usia penderita**

Usia		Derajat IVK				Total	p
		Normal	I	II	III		
20 – 29 th	Pre	0	2	3	0	5	0,02
	Post	4	1		0	5	
30 – 39 th	Pre	0	10	2	0	12	0,00004
	Post	11	1		0	12	
40 – 49 th	Pre	0	8	9	0	17	0,006
	Post	7	7	3	0	17	
50 – 59 th	Pre	0	2	4	0	6	0,04
	Post	4	1	1	0		

Hasil terapi terhadap derajat insufisiensi vena kronis tidak dipengaruhi oleh usia penderita, dimana semua kelompok usia memperlihatkan hasil terapi yang bermakna.

**Tabel 24.**

**Hubungan status gizi dengan hasil pengobatan terhadap insufisiensi vena kronik**

Status gizi	IVK		
	Normal	Sedang	Berat
Obesitas	3	7	3
Gemuk	4	0	1
Normal	10	1	0
Kurus	4	1	0
Kurang gizi	5	1	0
Total	26	10	4

Tabel 24 menunjukkan bahwa, terdapat perbedaan yang sangat bermakna antara status gizi penderita dengan hasil pengobatan. Semakin gemuk penderita, semakin kecil tingkat penyembuhannya. ( $R_s = -0,52$  ;  $p = 0,0006$  ).

**Tabel 25**

**Hubungan antara lama berdiri per hari dengan hasil terapi terhadap insufisiensi vena kronis**

Lama berdiri		Derajat IVK				Total	p
		Normal	I	II	III		
6 – 10 jam per hari	Pre	0	20	17	0	37	0,0
	Post	23	10	4	0	37	
11 – 14 jam per hari	Pre	0	2	1	0	3	0,04
	Post	3	0	0	0	3	

Kelompok dengan kebiasaan berdiri 6 – 10 jam per hari memperlihatkan hasil terapi yang lebih bermakna dibandingkan dengan kelompok yang mempunyai kebiasaan berdiri 11 – 14 jam per hari.

**Tabel 26**

**Hasil pemeriksaan laboratorium darah sebelum dan sesudah pengobatan**

Variabel	Terapi	Rerata	Jumlah	P
Hb	Pre	12,49 ± 1,49	40	0,3
	Post	12,81 ± 1,45	40	
Ht	Pre	38,11 ± 3,95	40	0,5
	Post	38,72 ± 4,22	40	
SGOT	Pre	8,42 ± 2,94	40	0,1
	Post	9,55 ± 3,88	40	
SGPT	Pre	10,12 ± 4,59	40	0,7
	Post	10,67 ± 6,70	40	
Ureum	Pre	9,45 ± 2,33	40	0,7
	Post	9,20 ± 4,54	40	
Kreatinin	Pre	0,93 ± 0,21	40	0,06
	Post	1,02 ± 0,22	40	

Tidak ada perbedaan yang bermakna pada semua hasil pemeriksaan laboratorium sebelum dan sesudah terapi.

Tabel 27

Respon perbaikan klinis ditinjau dari perbaikan derajat insufisiensi vena kronis

	Respon perbaikan klinis			
	Sangat baik	Baik	Sedang	Kurang
	n	n	n	n
Sebelum	0	22	18	40
Sesudah	26	10	4	0
	$X^2 = 39,41$	$df = 3$	$p = 0,0$	

Dengan kriteria respon perbaikan klinis setelah pengobatan adalah sangat baik, bila RT > 25 detik, disebut baik jika RT 20 – 24 detik, disebut sedang bila RT 10 – 19 detik dan disebut kurang bila RT kurang dari 10 detik, maka dari tabel diatas menunjukkan bahwa terdapat 26 orang (65%) termasuk kategori respon pengobatan sangat baik, sedangkan kategori baik terdapat pada 10 orang (25%) dan kategori sedang ada 4 orang (10%). Tidak satupun didapatkan respon pengobatan yang termasuk kategori kurang.

**Tabel 28**  
**Rangkuman hasil uji beda**  
**Perubahan gejala subyektif**

Gejala	Hasil uji beda		Keterangan
	Spearman Correlation		
Rasa lelah	Rs = - 0,83	p = 0,0	Sangat bermakna
Rasa berat	Rs = - 0,82	p = 0,0	Sangat bermakna
Rasa terbakar	Rs = - 0,54	p = 0,0	Sangat bermakna
Rasa kaku / kram	Rs = - 0,53	p = 0,0	Sangat bermakna
Bengkak	Rs = - 0,27	p = 0,01	Bermakna
Peningkatan keluhan :			
- Saat istirahat	Rs = - 0,48	p = 0,0	Sangat bermakna
- karena berdiri lama	Rs = - 0,85	p = 0,0	Sangat bermakna
- karena menstruasi	Rs = - 0,32	p = 0,0008	Sangat bermakna
Keluhan gatal	Rs = - 0,20	p = 0,004	Sangat bermakna
Keluhan pigmentasi	Rs = 0,005	p = 0,9	Tidak bermakna

Pada tabel 28 dapat dilihat, bahwa dari 10 variabel gejala subyektif yang diteliti didapatkan sebagian besar, yaitu 8 variabel yang mempunyai nilai  $p < 0,01$  (sangat bermakna), sedangkan 1 variabel mempunyai nilai  $0,01 < p < 0,05$  (bermakna)

yaitu variabel bengkak dan 1 variabel yaitu keluhan pigmentasi mempunyai nilai  $p > 0,005$  (tidak bermakna).

**Tabel 29**  
**Rangkuman hasil uji beda**  
**Perubahan Tanda Obyektif**

Tanda obyektif	Hasil uji beda	Keterangan
Perbedaan RT pre dan post terapi	$p = 0,0$	Sangat bermakna
Perbedaan kapasitas vena pre dan post terapi	$p = 0,0$	Sangat bermakna
Perbaikan derajat IVK pre dan post terapi	$X^2 = 39,41$ $df = 3$	Sangat bermakna $p = 0,0$

Pada tabel 29 menunjukkan semua variabel tanda obyektif mempunyai perbedaan antara sebelum dan sesudah pengobatan yang sangat bermakna secara statistik ( $p < 0,01$ ).

### **C. EFEK SAMPING OBAT**

Didapatkan efek samping ringan berupa mual dan / atau nyeri lambung pada hari ke 14 setelah pengobatan pada 6 orang penderita (15%), setelah pengamatan hari ke 28, 42 dan 56 sudah tidak didapatkan keluhan tersebut.

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. KESIMPULAN

1. Pemberian mikronisasi fraksi flavonoid (*Ardium®*) 1 kali 2 tablet (1000 mg) pagi hari secara oral selama 2 bulan memberikan perbaikan yang sangat bermakna terhadap tanda dan gejala insufisiensi vena kronik pada penderita varises tungkai.
2. Efek samping ringan terjadi berupa rasa mual dan/atau rasa nyeri lambung pada 6 orang (15%) penderita pada hari ke 14 setelah pengobatan, namun swasirna dalam waktu 2 minggu. Tidak dijumpai efek samping kategori sedang dan berat.
3. Hasil pemeriksaan laboratorium darah sebelum maupun setelah pengobatan tidak ada perbedaan yang bermakna.
4. Hasil pengobatan terhadap IVK dipengaruhi oleh status gizi penderita dan lama berdiri perhari. Pada penderita dengan kebiasaan berdiri 6 – 10 jam perhari memperlihatkan hasil terapi yang lebih bermakna dibandingkan dengan kelompok dengan kebiasaan berdiri lebih dari 10 jam
5. Varises stadium II secara sangat bermakna mengalami perbaikan yang lebih besar dibandingkan varises stadium III ditinjau dari hasil pengobatan terhadap insufisiensi vena kronik.

## **B.SARAN**

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui manfaat dan efek pada pemberian pengobatan jangka panjang dengan jumlah sampel yang lebih banyak.
2. Dengan adanya perbaikan yang bermakna maka pemberian flavonoid ini dapat dijadikan bahan pertimbangan pengobatan dalam pengelolaan insufisiensi vena kronis khususnya pada penderita varises tungkai stadium awal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Goldman MP, Weiss RA, Bergan JJ. Diagnosis and treatment of varicose veins : A review. *J Am Acad Dermatol*. 1994 ; 31 : 393-409.
2. Balas P. New approach to venous disease : managing patients quality life. *Phlebolympology*. 1994 ;14 – 2.
3. Falco OB, Plewig F, Wolff, Winkelman RK. Disease of the blood vesels. In : *Dermatology*. 3<sup>rd</sup> ed. Berlin : Springer – Verlag. 1991 : 634 – 44.
4. Jantet G. Epidemiology of Chronic Venous Disease role of The Union Internationale de phlebologic. *Simposium Chronic Venous Insufficiency dan Haemorrhoid: investigasi dan penatalaksanaan*. Jakarta. 1998 : 1.
5. Smith PDC. The aetiology and pathophysiology of chronic venous insufficiency and leg ulcer. *Phlebolympology*. 1996 ; 13 : 3 –7.
6. Cheatle T, Mullin GM, Watkin GT. The drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration. In : Smith PDC ed. *Microcirculation in venous disea*, 2<sup>nd</sup> ed. Texas: Landes Biosciennce Publications. 1998 : 205 – 23.
7. Parsch H. New approaches to diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency. *Medicographia*. 1996 ; 18 : 3 –6.
8. Nicolaidis AN. Venous Disease and Phlebotherapy. *Phlebology*. 1992 ; 2 (suppl 2): 1 – 3.
9. Tellier P. Efficacy of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Medicographia*. 1996 ; 18 : 43 –6.

10. Coffman JD. Cutaneous changes in peripheral vascular disease. In : Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*. 4<sup>th</sup> ed. New York : Mc Graw-Hill. 1993 : 2095-7.
11. Faria DT, Fivenson DP, Green H. Peripheral Vascular Diseases . In: Moshella SL, Hurley HJ, eds. *Dermatology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders. 1992 : 1159 – 60
12. Vin F, Allaert FA, Levardon M. Influence of Estrogen and Progesteron on Venous System of The Lower Limbs in Women. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992 ; 18: 417–22.
13. Sadick NS. Predisposing Factors of Varicose and Telangiectatic Leg Vein. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992 ; 18 : 883 – 6.
14. Ryan TJ, Burnand K. Diseases of the veins and arterier leg ulcers. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. *Textbook of dermatology*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1992 : 1981 – 2013.
15. Basuki S, tahalele P, Puruhito. Pengalaman pengobatan varises tungkai di Surabaya. *Simposium Nasional Phlebologi III*. Surabaya. 1990 : 28 – 41.
16. Weiss RA, Weiss MA. Sclerotherapy. In : Wheeland RG, ed. *Cutaneus Surgery*. Philadelphia : WB Saunders. 1994 : 951 – 81.
17. Goldman MP, Fronck A. Anatomy and Pathophysiology of varicose veins. *J Dematol Surg Oncol*. 1989 ; 15 : 138 – 45.
18. Somjen GM. Anatomy of The Superficial Venous System. *J Dermatol Surg Oncol*. 1995 ; 21 : 35 –45.

19. Puruhito. Konsep pendekatan hemorheologik pada penanganan kasus-kasus Phlebologi. Simposium Nasional Phlebologi III. Surabaya. 1990 : 8 – 19.
20. Bratadjaja F, Wiryadi BE, Wasitaatmadja SM. Skleroterapi pada varises . MDVI. 1997 : 24 : 80 – 6.
21. Goldman MP. Pathophysiology of Varicose. In: Goldman MP ed. Sclerotherapy treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins, 2<sup>nd</sup> ed. St Louis : Mosby – Year book. 1995 : 85 – 110.
22. Gerlock AJ, Giyanani VI, Krebs C. Venous Insufficiency. In : Gerlock AJ, Giyanani VI, Krebs C, eds. Applications of Non Invasive Vascular Techniques. Philadelphia : WB Saunders. 1988 : 248 – 77.
23. Goldman MP. Complication and Adverse Sequele of Venous Hypertension. In : Goldman MP ed. Sclerotherapy treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins, 2<sup>nd</sup> ed. St louis : Mosby – Year Book. 1995 : 48 – 78.
24. Dover JS. Phlebology and Sclerotherapy. In : Dover JS. Pocket Guide to Cutaneous Medicine and Surgery. Philadelphia : WB Saunders Co. 1997 : 215 – 6.
25. Butie A. Clinical Examination of varicose veins. J Dermatol Surg Oncol. 1995 ; 21 : 52 – 6.
26. Fronck Hs. Noninvasive Examination of the patient before Sclerotherapy. In : Goldman MP ed. Sclerotherapy treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins, 2<sup>nd</sup> ed. St Louis : Mosby-Year Book. 1995 : 144 – 99.
27. Barbe R, Amiel M. Pharmacodynamic Properties and Therapeutic Efficacy of Daflon 500 mg. Phlebology. 1992 ; 7 (suppl 2) : 41 – 4.

28. Heyder F. Management of Chronic Venous Insufficiency. *Cardiology up-date VIII and Interventional Cardiology II*. Jakarta. 1999 : 89 – 93.
29. Drake LA. Guidelines of care for Sclerotherapy treatment of varicose and telangictatic leg veins. *J Am Acad Dermatol*. 1996 ; 34 : 523 – 8.
30. Baccaglioni U. Sclerotherapy of Varicose veins of The Lower Limbs. *Medicographia*. 1996; 18 : 57 – 60.
31. Goldman MP. Mechanism of Action of Sclerotherapy. In : Goldman MP ed. *Sclerotherapy treatment of Varicose and Telangictatic Leg Veins*, 2<sup>nd</sup> ed. St Louis : Mosby-Year Book. 1995 :244 - 79.
32. Goldman MP. Sclerotherapy: Advanced in Treatment. In : Roenigk RK, Roenigk H, eds. *Surgical Dermatology Advanced in Current Practice*. London : Martin Dunitz. 1993 : 423 – 40.
33. Dahlan M. Pengalaman Operasi dan Sklerosing pada varises tungkai di RS. Cipto Mangunkusumo. *Simposium Nasional Phlebology III*. Surabaya. 1990 : 23 – 7.
34. Havsteen. Flavonoids, A class of Natural Products of high Pharmacological potency. *Biochemical Pharmacology*. 1983 ; 32 : 1141 – 6.
35. Labred CL, Perdrix L. Mechanisms of Oedema : Activity of Daflon 500 mg. *Phlebology* ; 7 (suppl 2) : 30 –5.
36. Delbarre B, Delbarre G, Calinon F. Effect of Daflon 500 mg, a Flavonoid drug, on Neurological signs, Levels of free radicals and Electroretinogram in the Gerbil after Ischemia – Reperfusion Injury. *Int J Microcirc*. 1995 ; 15 (suppl 1) : 27 – 33.
37. Catapano AL. Antioxidant Effect of Flavonoids. *Angiology*. 1997 ; 48 : 39 – 43.

38. Jean T, Bodinier MC. Mediators Involved in Inflammation : Effects of Daflon 500 mg on Their Release. *Angiology*. 1994 ;45 : 554 – 8.
39. Tsouderos Y. Efficacy of Daflon 500 mg in the treatment of chronic venous insufficiency. *Phlebology*. 1992 ; 7 (suppl 2): 45 - 9.
40. Christianto. *Ardium A Decisive Therapeutic Advance in Venous Disease*. Jakarta: Sevier. 1997 : 1 – 11.
41. Johnston AM, Paul HJ, Young CG. Effects of Micronization on Digestive Absorption of Diosmin. *Phlebology*. 1994 ; 1 : 4 – 6.
42. Amanto C. Advantage of Micronized Flavonoidic Fraction ( Daflon 500 mg ) in Comparison with a Non Micronized Diosmin. *Angiology*. 1994 ; 6 : 531 – 6.
43. Menyhei G, Acsody G, Hetenyi A, et al. Chronobiology and Clinical Activity of Daflon 500 mg in Chronic Venous Insufficiency. *Phlebology*. 1994 ; 1 : 15 – 8.
44. Bakri F, Narcisse G, Jeteau N, et al. Interaction of A Flavonoid fraction with noradrenaline on the isolated human saphenous vein . *Phlebology*. 1989 ; 2 : 669 – 71.
45. Cotonat A, Cotonat J. Lymphagogue and pulsatile activities of Ardiium on canini thoracis lymph duct. *Int Angiol*. 189 ; 8 (suppl 4 ) : 15 – 8.
46. Galley P, Thiolllet M. A double – blind, placebo controlled trial of a new venoactive flavonoid fraction ( Ardiium ) in the treatment of symptomatic Capillary fragility. *Int Angiol*. 1993 ; 12 : 67 – 72.
47. Labrid C. Pharmacologic properties of Daflon 500 mg. *Int Angiol*. 1994 ; 45 (6) : 524 – 30.

48. Belcaro G. Laser Doppler and Transcutaneous Oxymetry : modern investigations to assess drug efficacy in CVI. *Int J Microcirc.* 1995 ; 15 (suppl 1) : 45 – 9.
49. Meyer O. Safety of use of Daflon 500 mg confirmed by Acquired Experience AND New Research. *Phlebology.* 1992 ; 7 (suppl 2) : 64 – 7.
50. Pointel JP, Mallet C, Champuallins DE, et al. Treatment of functional venous insufficiency by Daflon 500 mg for one year : Therapeutic benefit, biological, and clinical acceptability. *Int Angiol.* 1988 ; 5 Suppl 3) : 22 – 3.
51. Norgren L Epidemiology of Chronic Venous Disease. *Medicigraphia.* 1996; 18: 7– 9
52. Geroulakos G, Nicolaides AN. Controlled studies of Daflon 500 mg in Chronic Venous Insufficiency. *Angiology.* 1994 ; 45 : 549 – 52.