



**PERBANDINGAN PEMBERIAN HEPARIN SUBKUTAN DAN
INTRAVENA TERHADAP KADAR D-DIMER PADA
PENCEGAHAN *DEEP VEIN THROMBOSIS***

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian akhir Karya Tulis Ilmiah
mahasiswa Program Strata-1 Kedokteran Umum**

**BHIMO PRIAMBODO
G2A008037**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2012**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**PERBANDINGAN PEMBERIAN HEPARIN SUBKUTAN DAN
INTRAVENA TERHADAP KADAR D-DIMER PADA
PENCEGAHAN *DEEP VEIN THROMBOSIS***

Disusun oleh

**BHIMO PRIAMBODO
G2A008037**

Telah disetujui

Semarang, 4 Agustus 2012

Penguji

**dr. Witjaksono, M.Kes, Sp.An (K)
NIP. 195008161977031001**

Pembimbing

**dr. Danu Soesilowati, Sp.An
NIP. 196911132000032005**

Ketua Penguji

**dr. RR. Mahayu Dewi Ariati, M.Si.Med
NIP. 19810421200812002**

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Bhimo Priambodo

NIM : G2A 008 037

Alamat : Jl. Mahesa Mukti III No. 41 Pedurungan Semarang

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran
UNDIP Semarang

Dengan ini menyatakan bahwa,

- a) Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- b) Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
- c) Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 4 Agustus 2012

Yang membuat pernyataan,

Bhimo Priambodo

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penulis menyadari sulit bagi penulis untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Bersama ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada:

1. Prof. Sudharto P. Hadi, MES, Ph.D selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro
2. dr. Endang Ambarwati, Sp. KFR selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar
3. dr. Danu Soesilowati, Sp.An selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini
4. dr. Witjaksono, M.Kes, Sp.An (K) dan dr. RR Mahayu Dewi Ariati, M.Si.Med selaku reviewer yang telah memberikan masukan kepada penulis terkait Karya Tulis Ilmiah ini
5. dr. Sigit Kusdaryono, Sp.An yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini dengan baik
6. Orang tua beserta keluarga yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material kepada penulis

7. Aulia Rizki Andini yang selalu membantu doa, dukungan, dan semangat selama ini sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini
8. Para sahabat yang selalu memberikan dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini
9. Serta pihak lain yang tidak mungkin penulis sebutkan satu persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 4 Agustus 2012

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
ABSTRAK	xii
ABSTRACT	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Permasalahan penelitian	3
1.3 Tujuan penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.5 Keaslian penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 <i>Deep Vein Thrombosis</i> (DVT).....	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Faktor risiko	7
2.1.3 Patogenesis	8
2.1.4 Gambaran klinis	10
2.1.5 Diagnosis	12
2.1.6 Pencegahan	15
2.2 Heparin	17
2.2.1 Farmakodinamik	18
2.2.2 Farmakokinetik	19

2.2.3 Dosis	19
2.2.4 Efek samping	19
2.3 D-dimer	20
2.3.1 Definisi	20
2.3.2 Struktur dan sintesis D-dimer	21
2.3.3 Peran pemeriksaan D-dimer	23
2.3.4 Metode pemeriksaan D-dimer	24
2.3.5 Bahan pemeriksaan D-dimer	25
2.3.6 Interpretasi hasil tes D-dimer.....	25
2.3.7 Faktor interferensi	25
BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS.....	27
3.1 Kerangka teori.....	27
3.2 Kerangka Konsep.....	28
3.3 Hipotesis	28
BAB 4 METODE PENELITIAN	29
4.1 Ruang lingkup penelitian.....	29
4.2 Tempat dan waktu penelitian.....	29
4.2.1 Tempat penelitian.....	29
4.2.2 Waktu penelitian	29
4.3 Jenis dan rancangan penelitian	29
4.4 Populasi dan sampel penelitian.....	30
4.4.1 Populasi target.....	30
4.4.2 Populasi terjangkau	30
4.4.3 Sampel	30
4.4.3.1 Kriteria inklusi	30
4.4.3.2 Kriteria eksklusi	30
4.4.4 Cara sampling	31
4.4.5 Besar sampel.....	32
4.5 Variabel penelitian	32
4.5.1 Variabel bebas.....	32
4.5.2 Variabel tergantung	32

4.6 Definisi operasional	33
4.7 Cara pengumpulan data.....	33
4.7.1 Jenis data.....	33
4.7.2 Cara kerja.....	33
4.8 Alur penelitian	34
4.9 Analisis data	34
4.10 Etika penelitian	35
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	36
BAB 6 PEMBAHASAN	40
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN.....	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	51

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Skema penelitian sebelumnya.....	4
Tabel 2. Faktor risiko tromboemboli vena	7
Tabel 3. <i>Wells score</i>	13
Tabel 4. Definisi operasional.....	33
Tabel 5. Karakteristik umum subyek pada masing-masing kelompok.....	36
Tabel 6. Kadar d-dimer pada masing-masing kelompok	37
Tabel 7. Uji normalitas masing-masing kelompok.....	37
Tabel 8. Uji <i>pre</i> dan <i>post</i> masing-masing kelompok	38
Tabel 9. Uji normalitas selisih kadar d-dimer dari kedua kelompok perlakuan.....	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia heparin	17
Gambar 2. Alur pembentukan <i>cross-linked</i> fibrin	22
Gambar 3. Skema pembentukan D-dimer	23

DAFTAR SINGKATAN

DVT	: <i>Deep Vein Thrombosis</i>
VTE	: <i>Venous Thromboemboli</i>
LMWH	: <i>Low-Molecular-Weight Heparin</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
HCU	: <i>High Care Unit</i>
DIC	: <i>Disseminated intravascular coagulation</i>
aPTT	: <i>activated partial thromboplastin time</i>
HIT	: <i>heparin-induced trombositopenia</i>
FDP	: <i>Fibrin degradation product</i>
ELISA	: <i>Enzym Linked Immunosorbent Assay</i>
LA	: <i>Latex Agglutination</i>
WBA	: <i>Whole Blood Agglutination</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: *Deep Vein Thrombosis (DVT)* merupakan kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam terutama di tungkai bawah dan inguinal. Salah satu cara untuk mengetahui adanya trombosis dalam sirkulasi pembuluh darah adalah dengan pemeriksaan kadar D-dimer. Pemberian antikoagulan seperti heparin baik secara intravena maupun subkutan dapat membantu mencegah terjadinya trombus.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis*.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan cross-sectional. Data diambil dari data sekunder dengan jumlah sampel 20 yang dibagi kedalam dua kelompok. Kelompok 1 adalah data pasien ICU yang diberikan heparin intravena dan Kelompok 2 diberikan heparin subkutan. Kadar D-dimer kemudian dicatat sebelum dan sesudah mendapat perlakuan. Uji statistik menggunakan *paired t-test*, *Wilcoxon*, dan *Mann Whitney* (dengan derajat kemaknaan $< 0,05$).

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan penurunan kadar d-dimer pada kelompok intravena sebesar $207.60 \pm 748.544 \mu\text{g/L}$ (berbeda tidak bermakna, $p=0,403$) sedangkan pada kelompok subkutan sebesar sebesar $337.70 \pm 1445.950 \mu\text{g/L}$ (berbeda tidak bermakna, $p=0,514$). Pada uji selisih komparatif kedua kelompok didapatkan hasil berbeda tidak bermakna ($p=0,909$)

Kesimpulan: Tidak terdapat perbedaan yang bermakna mengenai pengaruh pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis*

Kata kunci: heparin intravena, heparin subkutan, *deep vein thrombosis*, kadar D-dimer

ABSTRACT

Background: Deep vein thrombosis (DVT) is a condition in which thrombus formed in a deep vein especially in the lower limbs and inguinal. One way to find out thrombosis in the blood vessels circulation is by d-dimer levels examination. Giving anticoagulants such as heparin either intravenously or subcutaneously can prevent thrombus formation.

Aim: This study aimed to compare subcutaneous and intravenous heparin against d-dimer levels in the prevention of deep vein thrombosis.

Methods: An observational study with cross-sectional approach. Data were derived from secondary data with total sample of 20 patients which divided into two groups. Group 1 was an ICU patient who given intravenous heparin and Group 2 given subcutaneous heparin. D-dimer levels were recorded before and after getting treatment. Statistical test using paired t-test, Wilcoxon, and Mann Whitney (with degrees of significance $<0,05$).

Results: In this study, a decrease in the d-dimer levels of intravenous group $207.60 \pm 748.544 \mu\text{g/L}$ (no significant difference, $p=0,403$) while in subcutaneous group amounted to $337.70 \pm 1445.950 \mu\text{g/L}$ (no significant difference, $p=0,514$). The comparative difference test result obtained both groups did not differ significantly ($p=0,909$).

Conclusions: There is no significant difference between administering subcutaneous and intravenous heparin against d-dimer levels in the prevention of deep vein thrombosis.

Key words: Intravenous heparin, subcutaneous heparin, deep vein thrombosis, d-dimer levels

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Deep Vein Thrombosis (DVT) atau trombosis vena dalam merupakan kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam terutama di tungkai bawah dan inguinal. Trombosis vena dalam merupakan keadaan darurat yang harus secepat mungkin didiagnosis dan diterapi, karena sering menyebabkan terlepasnya trombus ke paru dan jantung yang berujung pada kematian. Angka kejadian tromboemboli vena di Amerika Serikat lebih dari 1 per 1000 dan terdapat 200.000 kasus baru tiap tahun. Dari total angka kejadian tromboemboli vena, didapat 60% emboli paru dengan resiko kematian sekitar 30% dalam 30 hari.^{1,2}

The American College of Chest Physicians (ACCP) sebagai pedoman terapi antitrombosis merekomendasikan penggunaan obat-obatan tromboprolifaksis pada pasien medis yang dirawat di rumah sakit dengan risiko tromboemboli vena. Obat yang digunakan untuk pencegahan tromboemboli vena ialah golongan antikoagulan, antitrombotik dan trombolitik, dan obat untuk mengatasi perdarahan termasuk hemostatik. Menurut penelitian Li Wang dkk (2011), Profilaksis antikoagulan dapat menurunkan angka kejadian *venous thromboemboli* (VTE) dan total biaya kesehatan tindak lanjut pada pasien medis sakit.³⁻⁵

Antikoagulan yang dapat digunakan untuk pencegahan tromboemboli adalah heparin dan antikoagulan oral. Heparin digunakan untuk pencegahan tromboemboli karena mula kerjanya cepat dan lebih aman untuk wanita hamil. Heparin dapat diberikan secara subkutan dan intravena.⁵

D-Dimer adalah salah satu cara untuk mengetahui adanya trombosis dalam sirkulasi pembuluh darah. Karena D-Dimer adalah produk akhir degenerasi *cross-linked* fibrin, jika terjadi tromboemboli maka produk degradasi fibrin akan meningkat sehingga kadar D-dimernya juga akan meningkat. Oleh karena itu D-dimer dapat digunakan sebagai parameter dalam pencegahan DVT.⁶⁻⁹

Terapi profilaksis DVT yang biasa digunakan adalah pemberian heparin secara intravena. Menurut penelitian Russel D dkk (1992), pemberian heparin secara intravena dan subkutan setidaknya adalah sama efektif dan sama amannya, dilihat dari banyaknya perdarahan dan rekurensi terjadinya tromboemboli.¹⁰ Akan tetapi belum diketahui pengaruhnya, apakah sama efektif dan sama amannya, apabila dilihat dari kadar d-dimer.

Pada penelitian Marc Cohen dkk (1997) didapatkan bahwa pemberian heparin secara subkutan lebih efektif daripada heparin intravena dalam mengurangi insidensi iskemi pada pasien *unstable angina*.¹¹ Pada penelitian ini juga belum diketahui pengaruhnya jika dilihat dari kadar d-dimer.

Berdasarkan temuan dari beberapa penelitian diatas, maka dilakukan penelitian perbandingan pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis*. Penelitian ini akan dilakukan di Unit Perawatan Intensif RSUP Dr. Kariadi Semarang.

1.2 Permasalahan penelitian

Apakah ada perbedaan pengaruh pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis*?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Membandingkan pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui perubahan kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis* dengan pemberian heparin subkutan.
2. Mengetahui perubahan kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis* dengan pemberian heparin intravena.
3. Membandingkan kadar D-Dimer antara pemberian heparin subkutan dan intravena pada pencegahan *deep vein thrombosis*.

1.4 Manfaat penelitian

1. Hasil penelitian ini dapat dipakai sebagai bahan pertimbangan dalam pemilihan obat pada pencegahan *deep vein thrombosis*.
2. Hasil penelitian dapat dijadikan sumbangan teori dalam membandingkan pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis*.
3. Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan dasar penelitian lebih lanjut.

1.5 Keaslian penelitian

Penyempurnaan dari penelitian sebelumnya yang menganalisis dan membandingkan heparin subkutan dan intravena. Karena belum didapatkan penelitian yang membandingkan kedua obat tersebut terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis*.

Tabel 1. Skema penelitian sebelumnya

No	Peneliti	Judul	Hasil
1.	Udy Herunefy Hancoro, 2002	Trombosis vena profunda pasca fiksasi internal pada fraktur femur proksimal dengan profilaksis mekanis dibanding farmakologis	Tindakan profilaksis farmakologis dengan menggunakan LMWH lebih efektif daripada dengan cara mekanis
2.	Marc Cohen dkk, 1997	A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Unstable Coronary Artery Disease	Pemberian heparin secara subkutan lebih efektif daripada heparin intravena dalam mengurangi insidensi iskemi pada pasien unstable angina
3.	Russel D dkk ,1992	Subcutaneous Low Molecular-Weight Heparin Compared with Continuous Intravenous Heparin in the Treatment of Proximal-Vein Thrombosis	pemberian heparin secara intravena dan subkutan setidaknya adalah sama efektif dan sama amannya, dilihat dari banyaknya perdarahan dan rekurensi terjadinya tromboemboli
4.	Li Wang dkk.2011	Risk of venous thromboembolism and benefits of prophylaxis use in hospitalized medically ill US patients up to 180 days post-hospital discharge	Profilaksis antikoagulan dapat menurunkan angka kejadian VTE dan total biaya kesehatan tindak lanjut pada pasien medis sakit.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah subyek penelitiannya yang menggunakan pasien ICU/HCU, dan lokasi penelitiannya yang berada di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Deep vein thrombosis*

2.1.1. Definisi

Deskripsi tertulis pertama mengenai tromboemboli dan ulserasi vena dijumpai pada masa 1550 SM pada Papyrus of Eber, sedangkan kasus tromboemboli pertama yang tertulis jelas dijumpai pada abad ke-13. Pada abad ke-18 Hunter mengajukan hipotesis bahwa trombosis vena disebabkan oleh penyumbatan vena oleh bekuan darah, dan pada paruh kedua abad ke 19, Virchow mengajukan postulat faktor *trias Virchow* sebagai penyebab utama trombosis vena yaitu kerusakan pada dinding vena, stasis dari aliran vena dan perubahan pada komponen darah yang menyebabkan hiperkoagulabilitas pada kasus trombosis post partum.¹²⁻¹⁵

Deep Vein Trombosis (DVT) atau trombosis vena dalam adalah penggumpalan darah yang terjadi di pembuluh darah balik (vena) sebelah dalam. DVT seringkali diawali dari paha atau kaki oleh karena adanya perlambatan aliran darah pada pembuluh balik. Hal ini bisa terjadi oleh karena ada masalah pada jantung, infeksi, atau akibat imobilisasi lama dari anggota gerak. Gumpalan darah beku yang terjadi disebut emboli yang bisa terbawa ke jantung hingga menyebabkan komplikasi serius. Proses koagulasi atau penggumpalan darah

terjadi melalui mekanisme kompleks yang diakhiri dengan pembentukan fibrin.^{12,14-15}

2.1.2 Faktor risiko

Faktor risiko terjadinya tromboemboli vena dapat dibagi menjadi 3 kelompok risiko, yaitu faktor tindakan bedah, faktor medikal dan factor herediter/pasien.^{16,17}

Tabel 2. Faktor risiko tromboemboli vena^{16,17}

Faktor pasien	Faktor Medik/ Pembedahan	Faktor Hiperkoagulasi
1) Usia >40 thn	1) Tindakan bedah mayor	1) Antibodi
2) Imobilisasi	2) Malignansi (khususnya pelvik, abdominal, metastasis)	Antifosfolipid, Lupus
3) Obesitas	3) Infark miokard	Antikoagulan
4) Riwayat menderita DVT/PE	4) Stroke	2) Homocysteinemia
5) Kehamilan	5) Gagal nafas akut	3) Disfibrinogenemia
6) Masa nifas	6) Gagal jantung kongestif	4) Gangguan Myeloproliferatif
7) Terapi estrogen dosis tinggi	7) <i>Inflammatory bowel disease</i>	5) Defisiensi Antithrombin
8) Varises vena	8) Sindroma nefrotik	6) Faktor V Leiden
	9) Penggunaan pacemaker	7) <i>Disseminated intravascular coagulation (DIC)</i>
	10) Fraktur pelvik, ekstremitas bawah	8) Gangguan plasminogen dan aktivasinya
	11) Polisitemia	
	12) <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i>	
	13) Paraproteinemia	
	14) Sindroma Behcet's	

2.1.3 Patogenesis

Trombosis adalah pembentukan bekuan darah di dalam pembuluh darah, dalam hal DVT bekuan darah terjadi di pembuluh darah balik (vena) sebelah

dalam, bisa terjadi terbatas pada sistem vena kecil saja namun juga bisa melibatkan pembuluh vena besar seperti Vena *Iliaca* atau vena cava.^{15,18}

Mekanisme yang mengawali terjadinya trombosis berdasar “*trias Virchow*” ada 3 faktor pendukung yakni:^{12,15,19}

- 1) Adanya stasis dari aliran darah
- 2) Timbulnya cedera pada endotel pembuluh darah
- 3) Pengaruh hiperkoagulabilitas darah

Stasis atau lambatnya aliran darah merupakan predisposisi untuk terjadinya trombosis, yang menjadi faktor pendukung terjadinya stasis adalah adanya imobilisasi lama yakni kondisi anggota gerak yang tidak aktif digerakkan dalam jangka waktu yang lama. Imobilisasi lama seperti masa perioperasi atau akibat paralisis, dapat menghilangkan pengaruh dari pompa vena perifer, meningkatkan stagnasi hingga terjadi pengumpulan darah di ekstremitas bawah. Terjadinya stasis darah yang berada di belakang katup vena menjadi faktor predisposisi timbulnya deposisi trombosit dan fibrin sehingga mencetuskan terjadinya trombosis vena dalam.¹⁹⁻²⁰

Cedera endotel meski diketahui dapat mengawali pembentukan trombus, namun tidak selalu dapat ditunjukkan adanya lesi yang nyata, pada kondisi semacam ini nampaknya disebabkan adanya perubahan endotel yang samar seperti akibat terjadinya perubahan kimiawi, iskemia atau anoksia, atau peradangan. Penyebab kerusakan endotel yang jelas adalah adanya trauma langsung pada pembuluh darah, seperti akibat fraktur dan cedera pada jaringan lunak, tindakan

infus intra vena atau substansi yang mengiritasi seperti kalium klorida, kemoterapi ataupun antibiotik dosis tinggi.^{14,18-19}

Hiperkoagulabilitas darah tergantung pada interaksi kompleks antara berbagai variabel termasuk endotel pembuluh darah, faktor-faktor pembekuan dan trombosit, komposisi dan sifat-sifat aliran darah, sistem fibrinolitik intrinsik pada sistem pembekuan darah. Keadaan hiperkoagulasi bisa terjadi jika terjadi perubahan pada salah satu dari variabel-variabel tersebut.^{14-15,19}

Trombosis vena, apapun rangsangan yang mendasarinya, akan meningkatkan resistensi aliran vena dari ekstremitas bawah. Dengan meningkatnya resistensi, pengosongan vena akan terganggu, menyebabkan peningkatan volume dan tekanan darah vena. Trombosis bisa melibatkan kantong katup hingga merusak fungsi katup. Katup yang tidak berfungsi atau yang inkompeten mempermudah terjadinya stasis dan penimbunan darah di ekstremitas.^{14-15,19}

Dalam perjalanan waktu dengan semakin matangnya trombus akan menjadi semakin terorganisir dan melekat pada dinding pembuluh darah. Sebagai akibatnya, resiko embolisasi menjadi lebih besar pada fase-fase awal trombosis, namun demikian ujung bekuan tetap dapat terlepas dan menjadi emboli sewaktu fase organisasi. Selain itu perluasan trombus dapat membentuk ujung yang panjang dan bebas selanjutnya dapat terlepas menjadi emboli yang menuju sirkulasi paru-paru. Perluasan progresif juga meningkatkan derajat obstruksi vena dan melibatkan daerah-daerah tambahan dari sistem vena. Pada akhirnya, patensi lumen mungkin dapat distabilkan dalam derajat tertentu atau direkanalisasi

dengan retraksi bekuan dan lisis melalui sistem fibrinolitik endogen. Tetapi beberapa kerusakan residual tetap bertahan.^{15,19}

2.1.4 Gambaran Klinis

Trombosis vena dalam (DVT) menyerang pada pembuluh-pembuluh darah sistem vena dalam. Serangan awalnya disebut trombosis vena dalam akut, adanya riwayat trombosis vena dalam akut merupakan predisposisi terjadinya trombosis vena dalam berulang. Episode DVT dapat menimbulkan kecacatan untuk waktu yang lama karena kerusakan katup-katup vena dalam. Emboli paru adalah resiko yang cukup bermakna pada trombosis vena dalam.^{12,14-15}

Kebanyakan trombosis vena dalam berasal dari ekstremitas bawah, banyak yang sembuh spontan dan sebagian lainnya menjadi parah dan luas hingga membentuk emboli. Penyakit ini dapat menyerang satu vena atau lebih, vena di daerah betis adalah vena-vena yang paling sering terserang. Trombosis pada vena poplitea, femoralis superficialis dan segmen-segmen vena iliofemoralis juga sering terjadi.^{15,19}

Trombosis vena dalam (DVT) secara khas merupakan masalah yang tidak terlihat karena biasanya tidak bergejala, terjadinya emboli paru dapat menjadi petunjuk klinis pertama dari trombosis. Pembentukan trombus pada sistem vena dalam dapat tidak terlihat secara klinis karena kapasitas system vena yang besar dan terbentuknya sirkulasi kolateral yang mengitari obstruksi. Diagnosisnya sulit karena tanda dan gejala klinis DVT tidak spesifik dan beratnya keadaan tidak berhubungan langsung dengan luasnya penyakit.¹⁴⁻¹⁵

Gejala-gejala dari trombosis vena dalam berhubungan dengan rintangan dari darah yang kembali ke jantung dan aliran balik pada kaki. Secara klasik, gejala-gejala termasuk:^{12,15,21}

- 1) Nyeri
- 2) Bengkak
- 3) hangat dan
- 4) kemerahan.

Tanda yang paling dapat dipercaya adalah bengkak/edema dari ekstremitas yang bersangkutan. Pembengkakan disebabkan oleh peningkatan volume intravaskuler akibat bendungan darah vena, edema menunjukkan adanya perembesan darah disepanjang membran kapiler memasuki jaringan interstisial yang terjadi karena peningkatan tekanan hidrostatis. Vena permukaan dapat pula berdilatasi karena obstruksi aliran ke sistem dalam atau sebaliknya aliran darah dari sistem dalam ke permukaan. Meski biasanya hanya unilateral, tetapi obstruksi pada iliofemoral dapat mengakibatkan pembengkakan bilateral.¹⁴⁻¹⁵

Nyeri merupakan gejala yang paling umum, biasanya dikeluhkan sebagai rasa sakit atau berdenyut dan bisa terasa berat. Ketika berjalan bisa menimbulkan rasa nyeri yang bertambah. Nyeri tekan pada ekstremitas yang terserang bisa dijumpai saat pemeriksaan fisik. Ada dua teknik untuk menimbulkan nyeri tekan yakni dengan mendorsofleksikan kaki dan dengan mengembungkan manset udara di sekitar ekstremitas yang dimaksud. Tanda lain adalah adanya peningkatan turgor jaringan dengan pembengkakan, kenaikan suhu kulit dengan dilatasi vena superfisial, bintik-bintik dan sianosis karena stagnasi aliran, peningkatan ekstraksi

oksigen dan penurunan hemoglobin. Gangguan sekunder pada arteri dapat terjadi pada trombosis vena luas akibat kompresi atau spasme vaskuler, denyut arteri menghilang dan timbul warna pucat.^{15,21}

2.1.5 Diagnosis

Untuk mendiagnosa pasien dengan benar diperlukan pemeriksaan dan evaluasi pada penderita secara hati-hati dan seksama, meliputi keluhan dan gejala klinis serta adanya faktor resiko terjadinya trombosis vena yang didapat pada penderita sebagaimana dijelaskan pada gambaran klinis di depan.^{12,15}

Namun karena keluhan dan gejala klinis penyakit vena tidak spesifik dan sensitif untuk menegakkan diagnosa sebagai DVT maka perlu ditambah dengan metode-metode evaluasi noninvasif maupun invasif. Tujuan dari hal tersebut adalah untuk mendeteksi dan mengevaluasi obstruksi atau refluks vena melalui katup-katup yang tidak berfungsi baik.^{12,15,21}

Scarvelis dan Wells tahun 2006 mengemukakan nilai probabilitas untuk penderita DVT yang dikenal dengan *Wells score*, guna menunjang arah diagnosa. Adapun skor yang dimaksud adalah sebagai berikut:²²

Tabel 3. *Wells score*²²

No	Jenis Kriteria	Nilai
1.	Menderita kanker aktif mendapat terapi 6 bl terakhir atau perawatan paliatif	1

2.	Edema tungkai bawah > 3cm (diukur 10cm bawah tuberositas tibial, bandingkan dengan sisi sehat)	1
3.	Didapat kolateral vena permukaan (non varises)	1
4.	<i>Pitting edema</i>	1
5.	Bengkak seluruh tungkai bawah	1
6.	Nyeri disepanjang distribusi vena dalam	1
7.	Kelemahan, kelumpuhan atau penggunaan <i>casting</i> pada tungkai bawah	1
8.	Bedridden > 3hr, atau 4 minggu pasca operasi besar dengan anestesi general atauregional	1
9.	Penegakan diagnosa alternative	2

Interpretasi skor dari Wells adalah jika didapat minimal 2 point maka mengarah DVT dan disarankan dengan pemeriksaan penunjang radiologis. Apabila skornya kurang dari 2 belum tentu DVT, dipertimbangkan dengan pemeriksaan *D-dimer* untuk meniadakan diagnosa DVT.²²

Selanjutnya ada pemeriksaan fisik yang bisa dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosa trombosis vena dalam antara lain:

1. Tes dari Homan (*Homan's test*) yakni dengan melakukan dorsofleksi pada kaki maka akan didapatkan peningkatan rasa nyeri pada betis belakang. Nilai diagnostik pemeriksaan ini rendah dan harus hati-hati karena bisa menjadi pemicu terlepasnya trombus.^{15,22}
2. Tanda dari Pratt (*Pratt's sign*), dilakukan *squeezing* pada otot betis maka akan timbul peningkatan rasa nyeri.²²

Setelah penderita dilakukan anamnesa dan pemeriksaan klinis yang mengarah terjadinya DVT selanjutnya dilakukan pemeriksaan penunjang diantaranya:

1. Pemeriksaan *D-Dimer*^{12,15,19,23}

D-dimer merupakan tes darah yang digunakan sebagai tes penyaringan (screening) untuk menentukan apakah ada bekuan darah. *D-dimer* adalah zat kimia yang dihasilkan ketika bekuan darah dalam tubuh secara berangsur-angsur larut/terurai. Tes digunakan sebagai indikator positif atau negatif. Jika hasilnya negatif, maka tidak ada bekuan darah. Jika tes *D-dimer* positif, bukan berarti bahwa terjadi trombosis vena dalam, karena banyak kasus-kasus lain mempunyai hasil positif (kehamilan, infeksi, malignansi). Oleh sebab itu, pengujian *D-dimer* harus digunakan sebagai sarana skrining.

2. *Doppler ultrasound*^{12,15,18-19}

Teknik Doppler dipakai untuk menentukan kecepatan aliran darah dan pola aliran dalam sistem vena dalam dan permukaan. Pola aliran vena normal ditandai dengan peningkatan aliran ekstremitas bawah selama ekspirasi dan menurun selama inspirasi. Pada obstruksi vena, variasi pernafasan fasik tersebut tidak tampak. Terdapat sejumlah manuver yang dapat dipakai untuk membangkitkan pola aliran abnormal seperti manuver valsava dan kompresi vena. Bila didapat katup vena yang fungsinya tidak baik, saat dilakukan kompresi dengan manset pada tungkai akan meningkatkan tekanan di distal yang berakibat timbulnya refluks. Pemakaian Doppler memungkinkan penilaian kualitatif katup pada vena dalam, vena permukaan dan vena

penghubung, juga mendeteksi adanya obstruksi pada vena dalam maupun vena permukaan. Pemeriksaan ini sederhana, tidak invasif tetapi memerlukan teknik dan pengalaman yang baik untuk menjamin akurasinya.

3. *Duplex ultrasonic scanning*^{12,15,19}

Pemakaian alat ini untuk mendapatkan gambaran vena dengan teknik penggabungan informasi aliran darah Doppler intravaskuler dengan gambaran ultrasonic morfologi vena. Dengan teknik ini obstruksi vena dan refluks katup dapat dideteksi dan dilokalisasi.

4. Pletismografi vena^{12,15,18-19}

Teknik ini mendeteksi perubahan dalam volume darah vena di tungkai.

2.1.6 Pencegahan

Pencegahan adalah upaya terapi terbaik pada kasus trombosis vena dalam, terutama pada penderita yang memiliki resiko tinggi. Peranan ahli rehabilitasi medik sangat dibutuhkan pada upaya ini agar mereka yang berpotensi mengalami trombosis vena tidak sampai mengalami DVT.^{12,18}

Ada beberapa program rehabilitasi medik yang berfungsi untuk mencegah timbulnya trombosis vena pada populasi resiko tinggi. Program-program tersebut adalah:¹²

1. Mobilisasi dini, program ini diberikan pada penderita beresiko timbul DVT oleh karena keadaan yang mengakibatkan imobilisasi lama akibat kelumpuhan seperti penderita stroke, cedera *spinal cord*, cedera otak, peradangan otak. Dengan melakukan latihan pada tungkai secara aktif

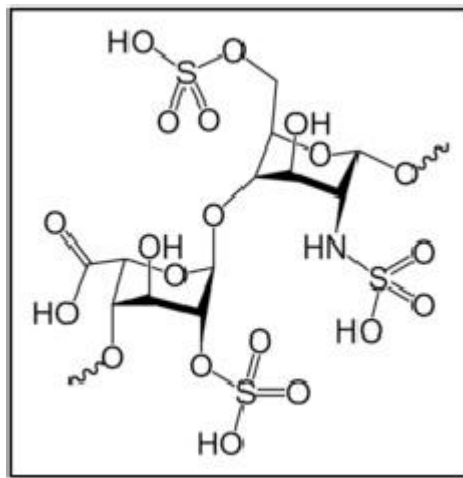
maupun pasif sedini mungkin aliran balik vena ke jantung bisa membaik.^{12, 15, 18}

2. *Elevasi*, meninggikan bagian ekstremitas bawah di tempat tidur sehingga lebih tinggi dari jantung berguna untuk mengurangi tekanan hidrostatis vena dan juga memudahkan pengosongan vena karena pengaruh gravitasi.^{12, 15}
3. *Kompresi*, pemberian tekanan dari luar seperti pemakaian *stocking*, pembalut elastik, ataupun kompresi pneumatik eksternal dapat mengurangi stasis vena. Tetapi pemakaian *stocking* dan pembalut elastik harus dikerjakan dengan hati-hati guna menghindari efek torniket oleh karena pemakaian yang ceroboh.^{12, 15, 18}
4. *Latihan*, program latihan yang melibatkan otot-otot ekstremitas bawah akan sangat membantu perbaikan arus balik pada sistem vena sehingga mengurangi tekanan vena, dengan demikian dapat memperbaiki sirkulasi vena yang bermasalah dan beresiko timbulnya DVT.^{12, 15}

2.2 Heparin

Heparin diperkenalkan pada tahun 1938, adalah suatu substansi alami yang berasal dari hati yang berfungsi untuk mencegah pembentukan bekuan. Heparin merupakan campuran heterogen dari *sulfated mucopolysaccharide*. Mula-mula

dipakai dalam transfusi darah untuk mencegah pembekuan darah. Heparin dipakai dalam operasi jantung terbuka untuk mencegah pembekuan darah dan pada klien gawat darurat yang menderita koagulasi intravaskuler diseminata (DIC). Fungsi utamanya adalah untuk mencegah trombosis vena yang bisa menimbulkan emboli paru.^{24,25}



Gambar 1. Struktur Kimia Heparin⁵

Heparin tidak diabsorpsi baik oleh saluran cerna, oleh karena itu obat ini diberikan secara subkutan untuk pencegahan atau intravena untuk mengobati trombosis akut. Heparin dapat diberikan sebagai bolus intravena (IV) atau dalam cairan infus yang terus diteteskan. Heparin memperpanjang waktu pembekuan, PTT (masa tromboplastin parsial), dan APTT (waktu tromboplastin parsial teraktivasi), dipantau selama pemberian terapi. Heparin dapat menurunkan hitung trombosit, menyebabkan trombositopenia. Jika timbul pendarahan, diberikan antagonis antikoagulan protamin sulfat intravena. Protamin dapat menjadi antikoagulan, tetapi dengan adanya heparin maka akan menjadi antagonis.^{24,25}

2.2.1 Farmakodinamik

Efek antikoagulan heparin timbul karena ikatannya dengan AT-III. AT-III berfungsi menghambat protease faktor pembekuan termasuk faktor IIa (trombin), Xa dan Ixa, dengan cara membentuk kompleks yang stabil dengan protease faktor pembekuan. Heparin yang terikat dengan AT-III mempercepat pembentukan kompleks tersebut sampai 1000 kali. Bila kompleks AT-III-protease sudah terbentuk heparin dilepaskan untuk selanjutnya membentuk ikatan baru dengan antitrombin.⁵

Heparin diberikan untuk gangguan tromboembolik akut, mencegah pembentukan trombus dan embolisme. Obat ini dipakai dengan efektif pada DIC, yang menyebabkan trombus multipil pada pembuluh darah kecil. Heparin intravena memiliki awitan kerja yang cepat, puncaknya tercapai dalam beberapa menit, dan lama kerjanya singkat. Setelah suatu dosis heparin IV, waktu pembekuan klien akan kembali ke normal dalam 2-6 jam. Heparin subkutan diabsorpsi lebih lambat melalui pembuluh darah kedalam jaringan lemak.²⁶⁻²⁷

2.2.2 Farmakokinetik

Heparin tidak diabsorpsi dengan baik oleh mukosa gastrointestinal, dan banyak yang dihancurkan oleh heparinase, suatu enzim hepar. Heparin diberikan secara parenteral, baik subkutan untuk mencegah antikoagulan atau secara intravena (bolus atau infus) untuk mendapatkan respon yang cepat.²⁸

Waktu paruh heparin tergantung pada dosis, dosis tinggi memperpanjang waktu paruhnya. Penyakit ginjal dan hepar memperpanjang waktu paruh heparin.^{25,28}

2.2.3 Dosis

Untuk pengobatan tromboemboli vena dimulai dengan satu suntikan bolus 5000 U, diikuti dengan 1200-1600 U/jam yang diberikan melalui infus IV. Terapi dipantau secara rutin dengan pemeriksaan aPTT. Untuk mencegah trombosis vena dalam dan tromboemboli pada pasien yang peka, digunakan heparin dosis rendah, disarankan 5000 U heparin diberikan secara subkutan tiap 8-12 jam. Pemantauan laboratorium tidak dibutuhkan karena rangkaian pengobatan tersebut tidak memperpanjang aPTT.⁵

2.2.4 Efek samping

Efek samping serius dari heparin adalah *heparin-induced trombositopenia* (HIT). HIT disebabkan oleh reaksi imunologis yang membuat platelet target respon imunologi, mengakibatkan penurunan trombosit. Inilah yang menyebabkan trombositopenia. Kondisi ini biasanya diatasi dengan penghentian, dan secara umum dapat dihindari dengan penggunaan heparin sintetis. Ada juga bentuk jinak trombositopenia terkait dengan penggunaan heparin, yang dapat sembuh tanpa penghentian heparin.⁵

Ada dua efek samping non hemoragik dari pengobatan heparin. Yang pertama adalah peningkatan kadar aminotransferase serum, yang telah dilaporkan dalam sebanyak 80% dari pasien yang menerima heparin. Kelainan ini tidak terkait dengan disfungsi hati, dan menghilang setelah obat dihentikan. Komplikasi

lainnya adalah hiperkalemia, yang terjadi pada 5 hingga 10% dari pasien yang menerima heparin, dan merupakan hasil dari penekanan aldosteron akibat induksi heparin. Hiperkalemia ini dapat muncul dalam beberapa hari setelah mulai terapi heparin.⁵

2.3 D-dimer

2.3.1 Definisi

D-dimer adalah produk akhir degenerasi *cross-linked* fibrin oleh aktivitas kerja plasmin dalam sistem fibrinolitik. Sejak 1990, tes D-dimer digunakan untuk pemeriksaan trombosis. Hasil pemeriksaan yang positif menunjukkan adanya trombus, namun tidak dapat menunjukkan lokasi kelainan dan menyingkirkan etiologi-etologi potensial lain.⁷

2.3.2 Struktur dan sintesis D-dimer

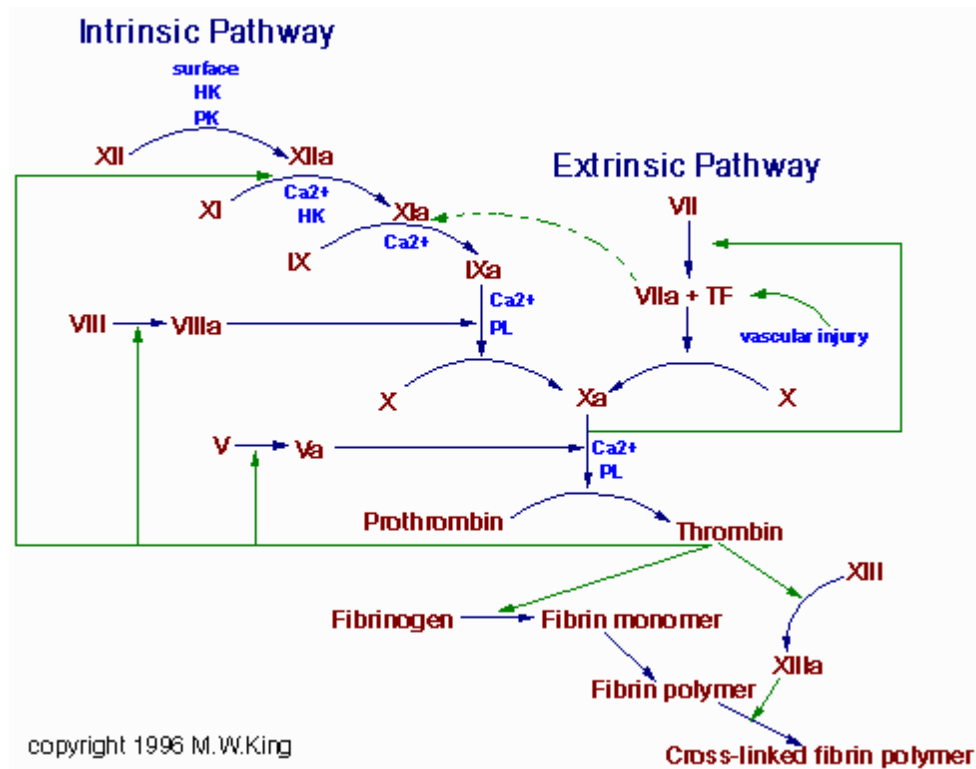
Dalam proses pembentukan bekuan normal, bekuan fibrin terbentuk pada tahap terakhir proses koagulasi. Fibrin dihasilkan oleh aktivitas trombin yang memecah fibrinogen menjadi fibrin monomer. Fibrinogen adalah glikoprotein dengan formula $A\alpha$, $B\beta$, γ . Terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida yang tidak identik dan saling beranyaman yaitu 2 rantai $A\alpha$, 2 $B\beta$, dan 2γ . Molekul fibrinogen adalah dimer yang diikat oleh ikatan disulfida pada bagian *terminal*

end. Pasangan rantai A α dan B β memiliki fibinopoliptida berukuran kecil pada bagian terminal yang disebut sebagai fibrinopoliptida A dan B.^{7,29,30}

Proses perubahan fibrinogen menjadi fibrin terdiri dari 3 tahap yaitu tahap enzimatik, polimerisasi dan stabilisasi. Pada tahap enzimatik, 2 molekul fibrinopoliptida A dan 2 molekul fibrinopoliptida B dipecah dan fibrinogen diubah oleh trombin menjadi monomer fibrin yang larut. Tahap polimerisasi, fibrinopoliptida A dilepas yang akan menimbulkan agregasi *side to side* disusul dengan pelepasan fibrinopoliptida B yang mengadakan kontak dengan unit-unit monomer dengan lebih kuat dan membentuk bekuan yang tidak stabil. Tahap selanjutnya adalah stabilisasi dimana ada penambahan trombin, faktor XIIIa dan ion kalsium (Ca²⁺) sehingga terbentuk *insoluble fibrin* yang stabil.^{7,29-32}

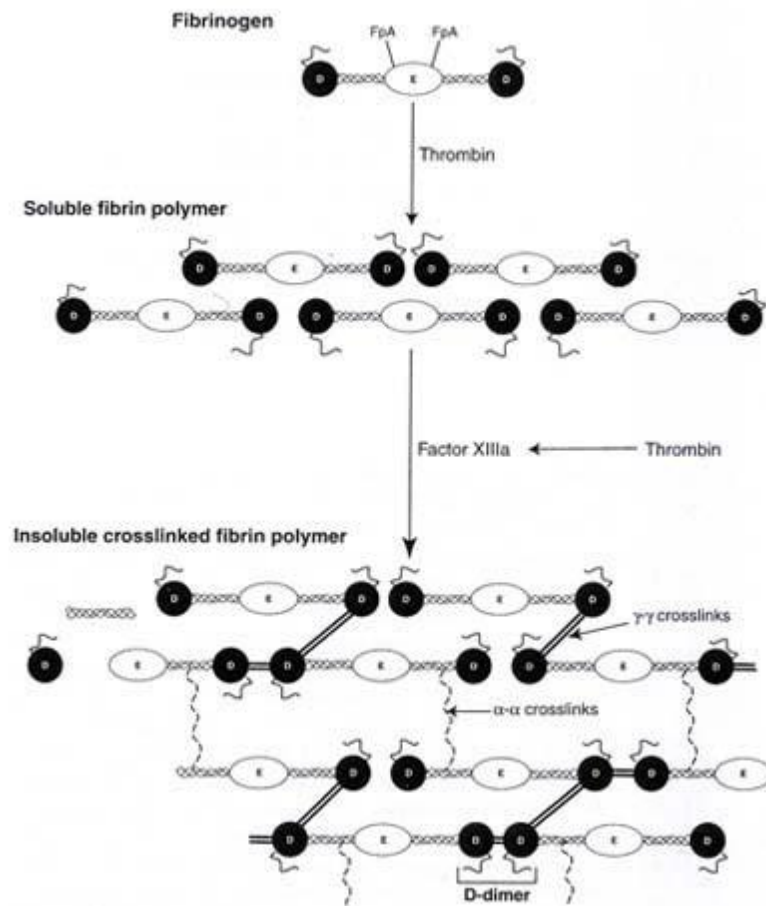
Trombin menyebabkan aktivasi faktor XIII menjadi XIIIa yang berperan sebagai transamidinase. Faktor XIIIa menyebabkan ikatan silang (*cross-linked*) fibrin monomer yang saling berdekatan dengan membentuk ikatan kovalen yang stabil (*fibrin Mesh*). Rantai α dan γ berperan dalam pembentukan *insoluble fibrin* yang stabil.^{7,31-33}

Plasminogen yang secara normal terdapat dalam plasma akan diserap oleh fibrin. Saat di dalam fibrin, plasminogen diubah oleh *tissue-plasminogen activator* (tPA) menjadi plasmin.^{7,33}



Gambar 2. Alur pembentukan *cross-linked* fibrin (Dikutip dari : King³³)

Plasmin merupakan enzim fibrinolitik utama yang berfungsi memecah fibrinogen dan fibrin yang menghasilkan bermacam-macam produk degenerasi fibrinogen (*Fibrin Degradation Product* / FDP). Jika plasmin melisiskan *insoluble fibrin*, maka akan meningkatkan jumlah produk degradasi fibrin yang terlarut.^{13,24} *Fibrin degradation product* (FDP) yang dihasilkan berupa fragmen X, Y, D dan E. Dua fragmen D dan satu fragmen E akan berikatan dengan kuat membentuk D-dimer.^{31,35,36}



Gambar 3. Skema pembentukan D-dimer (Dikutip dari : Adam ³⁷)

2.3.3 Peran pemeriksaan D-dimer

Pemeriksaan D-dimer bermanfaat untuk mengetahui pembentukan bekuan darah yang abnormal atau adanya kejadian trombotik (indirek) dan untuk mengetahui adanya lisis bekuan atau proses fibrinolitik (direk). Hasil pemeriksaan kadar D-dimer memiliki nilai sensitifitas dan nilai ramal negatif yang tinggi untuk dua keadaan tersebut.^{7,29,32}

Indikasi pemeriksaan D-dimer yaitu *disseminated intravascular coagulation* (DIC), *deep vein thrombosis* (DVT), *pulmonary embolism* (PE),

venous dan *arterial thrombosis* (VT dan AT), terapi antikoagulan dan trombolitik serta sebagai parameter tambahan pada penyakit jantung koroner.^{7,29,32,38}

2.3.4 Metode Pemeriksaan D-dimer

Prinsip pemeriksaan D-dimer adalah dengan menggunakan antibodi monoklonal yang mengenali epitop pada fragmen D-dimer. Ada beberapa metode pemeriksaan yaitu *Enzym Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), *Latex Agglutination* (LA) dan *Whole Blood Agglutination* (WBA).^{29,39}

Metode ELISA dianjurkan untuk dipakai sebagai baku emas pemeriksaan. Sensitivitas dan nilai ramal negatif untuk D-dimer berkisar 90 %. Antibodi dengan afinitas tinggi terhadap D-dimer dilapiskan pada suatu dinding atau *microliter well* dan mengikat protein dalam plasma. Antibodi kedua ditambahkan dan jumlah substansi berlabel yang terikat secara langsung sepadan dengan D-dimer yang diukur. Tes *rapid ELISA* menunjukkan sensitivitas mirip metode ELISA konvensional.^{8,40}

Metode *Latex agglutination* menggunakan antibodi yang dilapiskan pada partikel latex. Aglutinasi secara makroskopik terlihat bila ada peningkatan D-dimer dalam plasma. Cara ini kurang sensitif untuk uji saring. *Latex agglutination* yang dimodifikasi dengan menggunakan *analyzer otomatis* dapat dipakai untuk mengukur Ddimer secara kuantitatif dengan menilai sensitivitas 98 – 100 %. Contohnya adalah *Latex enhanced turbidimetric test*. Prinsip metode ini adalah terbentuknya ikatan kovalen partikel polystyrene pada suatu antibodi monoklonal terhadap *cross-linkage region* dari D-dimer. *Cross-linkage* tersebut memiliki

struktur *stereosimetrik*. Reaksi aglutinasi yang terjadi dideteksi dengan menggunakan turbidimetri. Hasil metode ini sebanding metode ELISA konvensional.⁸

2.3.5 Bahan pemeriksaan D-dimer

Sampel darah vena yang dimasukkan ke dalam *vacutainer* plastik berkapasitas volume 2,7 mL yang mengandung sodium citras dengan kadar 0,109 M (9:1). Dikirim ke laboratorium tanpa perlakuan khusus. Sampel disentrifugasi untuk mendapatkan supernatan untuk dilakukan pemeriksaan kadar D-dimer. Supernatan dapat disimpan pada suhu -20°C yang stabil sampai 1 bulan.⁴¹

2.3.6 Interpretasi hasil tes D-dimer

Hasil pemeriksaan kadar D-dimer secara kuantitatif dinyatakan dalam satuan $\mu\text{g/L}$. Nilai *cut off* D-dimer dengan metode *latex agglutination* adalah 500 $\mu\text{g/L}$. Kadar D-dimer yang lebih dari nilai normal rujukan menunjukkan adanya produk degradasi fibrin dalam kadar yang tinggi; mempunyai arti adanya pembentukan dan pemecahan trombus dalam tubuh. Kadar D-dimer yang normal dapat digunakan untuk menyingkirkan diagnosis banding gangguan pembekuan darah sebagai penyebab dari gejala klinik yang ada.^{8,9}

2.3.7 Faktor interferensi

Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan yaitu :^{8,9,41}

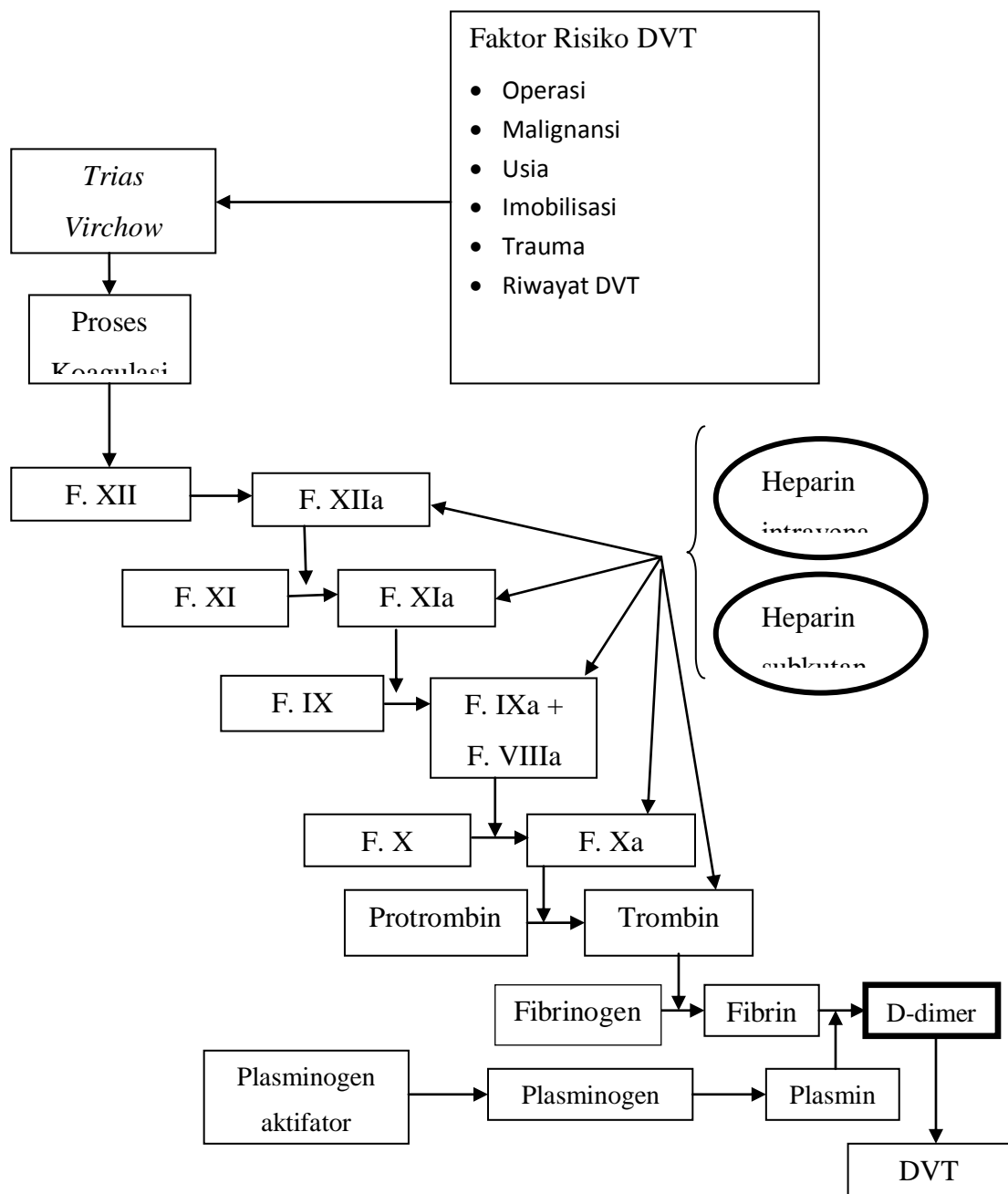
- 1) Trauma, pasca tindakan bedah

- 2) Infeksi
- 3) Kehamilan, eklampsia
- 4) Penggunaan obat antikoagulan
- 5) Pengambilan sampel terlalu dini
- 6) Sampel lipemik (karena asupan tinggi lemak sebelum diperiksa) dan sampel hemolisis
- 7) Penundaan pemeriksaan setelah beberapa hari

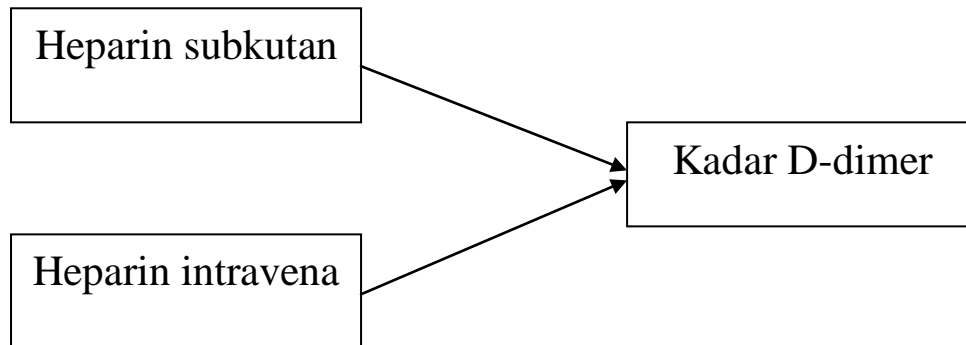
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka teori



3.2 Kerangka konsep



3.3 Hipotesis

Terdapat perbedaan pengaruh pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis*.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Ruang lingkup penelitian

Ruang lingkup keilmuan : Anestesiologi

4.2 Tempat dan waktu penelitian

4.2.1 Tempat penelitian

ICU/HCU Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

4.2.2 Waktu penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Juni – Juli 2012

4.3 Jenis dan rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*.

4.4 Populasi dan Sampel Penelitian

4.4.1 Populasi target

Semua penderita/ pasien yang dirawat di ICU/HCU Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang.

4.4.2 Populasi terjangkau

Semua penderita/ pasien yang memiliki risiko DVT yang dirawat di ICU/HCU Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang.

4.4.3 Sampel

Semua penderita/ pasien yang memiliki risiko DVT yang dirawat di ICU/HCU Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang bulan Desember 2011 – Januari 2012 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.4.3.1 Kriteria Inklusi

1. Usia >14 tahun
2. Mempunyai risiko DVT
3. Bersedia ikut dalam penelitian

4.4.3.2 Kriteria Eksklusi

1. Minum obat antikoagulan/KB
2. Umur lebih dari 80 tahun

3. Riwayat DVT/PE
4. Riwayat Stroke
5. Hamil/menyusui
6. Kegemukan
7. Penyakit jantung
8. Trombositopeni

4.4.4 Cara sampling

Pemilihan sampel dilakukan dengan *Consecutive sampling*, dimana setiap pasien masuk ICU/HCU yang memenuhi kriteria seperti tersebut diatas di masukan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan, dibagi menjadi dua kelompok bagian:

Kelompok 1 (K1) : menggunakan heparin intravena Syringe pump dengan dosis profilaksis

Kelompok 2 (K2) : menggunakan heparin subkutan dengan dosis profilaksis

4.4.5 Besar sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus:

$$n1 = n2 = \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta) \times Sd}{d} \right)^2$$

n : jumlah sampel

Sd: perkiraan simpang baku = 0,14 (penelitian sebelumnya)

d : selisih rerata kedua kelompok = 0,14 (*clinical judgment*)

α : tingkat kemaknaan (tingkat kesalahan tipe I) \rightarrow 5%,

maka $Z\alpha = 1,960$

β : tingkat kesalahan β (tingkat kesalahan II) = 10%,

maka $Z\beta = 1,282$ (*power* 90%)

Jumlah sampel yang diperlukan untuk kedua kelompok adalah 10 sampel tiap kelompok.

4.5 Variabel penelitian

4.5.1 Variabel bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah :

1. Pemberian heparin intravena dengan dosis profilaksis
2. Pemberian heparin subkutan dengan dosis profilaksis

4.5.2 Variabel tergantung

Variabel terikat penelitian ini adalah kadar D-dimer.

4.6 Definisi operasional

Tabel 4. Definisi operasional

No.	Variabel	Unit	Skala
1.	Heparin intravena Merupakan variabel bebas, heparin intravena diberikan pada sampel Kelompok 2, Dilakukan dengan pengenceran heparin 5000 U menggunakan NaCl 0,9% dalam spuit 20cc	cc	nominal
2.	Heparin subkutan Merupakan variabel bebas, heparin subkutan 5000 U diberikan pada sampel Kelompok 1, disuntikkan secara subkutan dengan spuit dan jarum 1cc	cc	nominal
3.	D-dimer Merupakan variabel terikat, Kadar D-dimer yang lebih dari nilai normal menunjukkan adanya produk degradasi fibrin dalam kadar yang tinggi	$\mu\text{g/L}$	numerik

4.7 Cara pengumpulan data

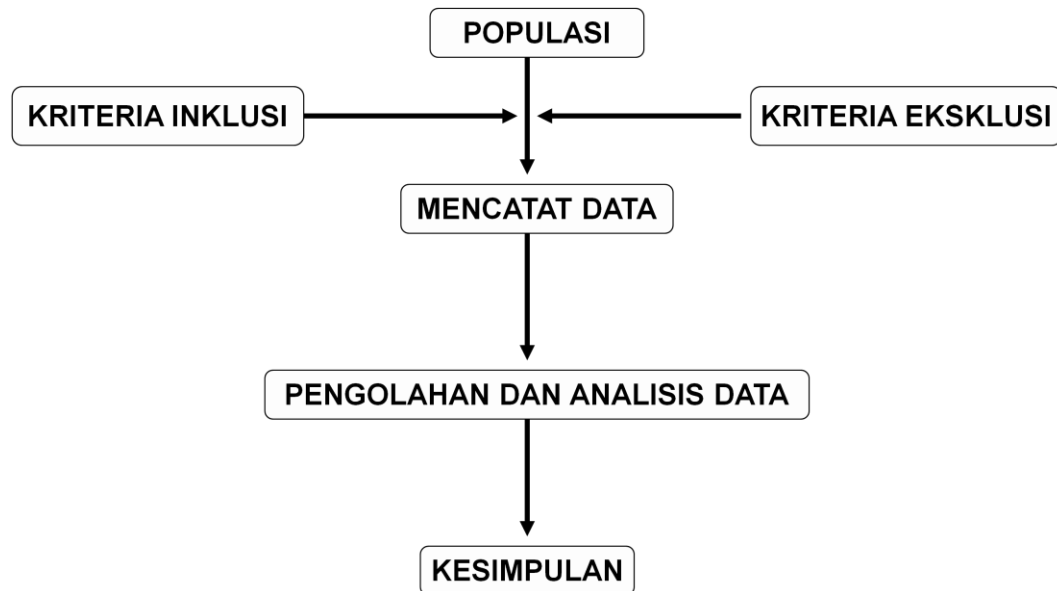
4.7.1 Jenis data

Data penelitian menggunakan data sekunder yaitu data rekam medik bulan Desember 2011 – Januari 2012 yang diambil di instalasi rekam medis dr. Kariadi.

4.7.2 Cara kerja

Pengumpulan data dilakukan dengan cara mencatat data-data yang diperlukan dari rekam medik mengenai pengaruh heparin intravena dan subkutan terhadap kadar D-dimer pada pasien di ICU/HCU.

4.8 Alur penelitian



4.9 Analisis data

Data yang terkumpul selanjutnya diedit, dikoding dan di *entry* kedalam file komputer, kemudian dilakukan *cleaning* data.

Selanjutnya, dilakukan uji normalitas data dan analisis inferensial untuk menguji hipotesis dengan menggunakan *Mann Whitney U test* karena data berdistribusi tidak normal dengan batas kemaknaan $p = 0,05$ dan $\beta = 90\%$. Hasil statistik disajikan dalam bentuk tabel dan penghitungan statistika menggunakan SPSS.

4.10 Etika penelitian

Sebelum penelitian dilakukan akan dimintakan *ethical clearence* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi. Peneliti kemudian mengajukan ijin untuk mengambil data melalui rekam medik di RSUP dr. Kariadi. Setelah disetujui, penelitian dapat dimulai. Identitas subyek penelitian akan dijamin kerahasiaannya. Seluruh biaya penelitian ditanggung oleh peneliti.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian tentang perbandingan pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis* pada 20 sampel catatan medik penderita yang dirawat di ICU setelah memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi tertentu. Karakteristik subyek penelitian ditampilkan pada tabel berikut.

Tabel 5. Karakteristik umum subyek pada masing-masing kelompok

Variabel	Intravena (n = 10)		Subcutan (n = 10)		p
	n	%	n	%	
Umur					
20 – 29	3	15,0%	3	15,0%	0,669
30 – 39	0	0,0%	2	10,0%	
40 – 49	2	10,0%	2	10,0%	
50 – 59	3	15,0%	2	20,0%	
60 – 69	1	5,0%	0	0,0%	
≥ 70	1	5,0%	1	5,0%	
Jenis kelamin					
Laki-laki	3	15,0%	3	15,0%	1,000
Perempuan	7	35,0%	7	35,0%	

Pada tabel 5 didapatkan perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$) pada semua variabel, yaitu umur dan jenis kelamin antara kelompok intravena dan subkutan.

Kadar d-dimer yang diperiksa sebelum dan sesudah mendapat perlakuan pada masing-masing kelompok subyek penelitian ditampilkan dalam tabel berikut.

Tabel 6. Kadar d-dimer pada masing-masing kelompok

Variabel	Intravena		Subkutan	
	Pre (mean±SD)	Post (mean±SD)	Pre (mean±SD)	Post (mean±SD)
Kadar d-dimer	3093,20± 1492,466	2885,60± 1423,616	3347,40± 1711,645	3009,70± 1422,331

Data perubahan kadar d-dimer sebelum dan sesudah mendapat perlakuan menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data normal ($p > 0,05$) pada kelompok intravena dan tidak normal pada kelompok subkutan ($p < 0,05$).

Tabel 7. Uji normalitas masing-masing kelompok

Variabel	<i>p</i>			
	Intravena		Subkutan	
	Pre	Post	Pre	Post
Kadar d-dimer	0,051	0,169	0,002	0,019

Uji dengan *Saphiro-Wilk*

Berdasarkan uji normalitas data sebagaimana terlihat pada tabel di atas, pada variabel kadar d-dimer pada kelompok intravena didapatkan distribusi normal, maka untuk masing-masing kelompok penelitian digunakan *paired T-test*. Kadar d-dimer pada kelompok subkutan didapatkan distribusi tidak normal ($p < 0,05$), sehingga digunakan *Wilcoxon Signed Rank Test*. Hasil analisis disajikan dalam tabel berikut.

Tabel 8. Uji *pre* dan *post* masing-masing kelompok

Kadar d-dimer	Intravena	Subkutan
Pre	3093,20± 1492,466	3347,40± 1711,645
Post	2885,60± 1423,616	3009,70± 1422,331
<i>p</i>	0,403*	0,514**

*uji dengan *paired t-test*

**uji dengan *Wilcoxon Signed Rank Test*

Tabel menunjukkan kadar d-dimer pada kelompok intravena sebelum perlakuan 3093,20±1492,466 dan setelah perlakuan 2885,60±1423,616, yang berarti mengalami penurunan sebesar 207.60±748.544. Kelompok subkutan kadar D-dimer sebelum perlakuan 3347,40±1711,645 dan setelah perlakuan 3009,70±1422,331, yang berarti mengalami penurunan sebesar 337.70±1445.950.

Hasil uji statistik yang dilakukan menggunakan *paired t-test* pada kelompok intravena menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$), sedangkan uji statistik menggunakan *Wilcoxon Signed Rank Test* pada kelompok subkutan juga menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$).

Pada analisis komparatif antarkelompok digunakan *Mann Whitney U-test*.

Hasil uji normalitas disajikan dalam tabel berikut.

Tabel 9. Uji normalitas selisih kadar d-dimer dari kedua kelompok perlakuan

Variabel	p	
	Intravena	Subkutan
Selisih kadar d-dimer	0,843	0,036

Uji dengan *Saphiro-Wilk*

Pada analisis komparatif antar kelompok didapatkan penurunan kadar d-dimer pada kelompok intravena dibandingkan kelompok subkutan dengan perbedaan tidak bermakna ($p=0,909$)

BAB VI

PEMBAHASAN

Trombosis adalah pembentukan bekuan darah di dalam pembuluh darah, dalam hal DVT bekuan darah terjadi di pembuluh darah balik (vena) sebelah dalam, bisa terjadi terbatas pada sistem vena kecil saja namun juga bisa melibatkan pembuluh vena besar.^{15,18} Kebanyakan trombosis vena dalam berasal dari ekstremitas bawah, banyak yang sembuh spontan dan sebagian lainnya menjadi parah dan luas hingga membentuk emboli. Pasien dengan DVT dapat memiliki gejala dan tanda yang minimal dan tidak khas, oleh karena itu pemeriksaan tambahan seringkali diperlukan untuk menegakkan diagnosa.⁸ Pemeriksaan yang dapat dilakukan salah satunya adalah pemeriksaan D-dimer. Kadar D-dimer yang meningkat lebih dari nilai rujukan dapat dicurigai adanya trombosis.¹²

Salah satu cara untuk mencegah terjadinya DVT adalah dengan pemberian antikoagulan. Menurut penelitian Li Wang dkk, Profilaksis antikoagulan dapat menurunkan angka kejadian *venous thromboemboli* (VTE) dan total biaya kesehatan tindak lanjut pada pasien medis sakit.^{4,5} Pemberian antikoagulan seperti heparin baik secara intravena maupun subkutan pada pasien-pasien kritis di ICU dapat membantu mencegah terjadinya trombus.⁴

Penelitian yang dilakukan ini adalah membandingkan pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis*. Sebelumnya belum pernah ada penelitian yang membandingkan pemberian heparin subkutan dan intravena dilihat dari kadar D-dimernya dan subyek penelitiannya yang menggunakan catatan medik pasien ICU.

Pada penelitian ini digunakan 20 subyek penelitian dengan karakteristik yang telah diseleksi melalui kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 20 catatan medik pasien ICU dengan karakteristik umur, jenis kelamin yang tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) sehingga layak dibandingkan.

Hasil analisis pada kedua kelompok menunjukkan bahwa kadar D-dimer pada kelompok intravena sebelum perlakuan dan setelah perlakuan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,403$), sedangkan kelompok subkutan juga menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,514$). Sedangkan selisih kadar d-dimer pada kedua kelompok dianalisis dengan uji komparatif *Mann Whitney*, dengan hasil menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,909$). Hal ini sesuai dengan penelitian Dolovich dkk, dimana pemberian heparin intravena tidak berbeda signifikan dengan pemberian heparin subkutan dalam pencegahan timbulnya tromboemboli vena berulang.⁴²

Pada penelitian ini heparin diabsorpsi sama baiknya antara pemberian secara subkutan dan intravena. Hal itu sesuai dengan penelitian Russel D dkk, dimana pemberian heparin secara intravena dan subkutan setidaknya adalah sama

efektif dan sama amannya, dilihat dari banyaknya perdarahan dan rekurensi terjadinya tromboemboli.¹⁰

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hipotesis yang ada. Hal ini bisa disebabkan karena keterbatasan data mengenai kadar d-dimer setelah perlakuan dan kurangnya rentang waktu penelitian. Pada penelitian ini peneliti hanya meneliti kadar d-dimer sebelum pemberian heparin dibandingkan dengan kadar d-dimer setelah satu hari pemberian saja, sedangkan penelitian-penelitian sebelumnya menggunakan data kadar d-dimer setelah pemberian heparin selama beberapa hari/minggu.

Berdasarkan hasil-hasil di atas, dapat disimpulkan bahwa pemberian heparin melalui jalur subkutan maupun intravena sama baiknya untuk mengatasi risiko terjadinya DVT dilihat dari kadar d-dimer, karena keduanya memiliki daya terapis yang relatif sama.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

1. Terdapat penurunan kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis* dengan pemberian heparin subkutan secara tidak bermakna.
2. Terdapat penurunan kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis* dengan pemberian heparin intravena secara tidak bermakna.
3. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna mengenai pengaruh pemberian heparin subkutan dan intravena terhadap kadar D-Dimer pada pencegahan *deep vein thrombosis*.

7.2 Saran

1. Heparin subkutan sama efektifnya dengan heparin intravena dan dapat digunakan sebagai terapi standar pada upaya pencegahan *deep vein thrombosis* di ICU.
2. Perlu diadakannya penelitian yang lebih lanjut tentang perbandingan heparin intravena dan subkutan terhadap kadar D-dimer sebagai profilaksis *deep vein thrombosis*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Andrews KL, Gamble GL, et al. Vascular Diseases. In: Delisa JA, editor. Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice, 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Kesteven P. Epidemiology of Venous Trombosis. In: Labropoulos N, Stansby G, editors. Venous and Lymphatic Diseases. New York, NY 1001: Taylor & Francis Group; 2006.
3. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001, 119:132S-175S
4. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008, 133:381S-453S
5. Sulistia Gan Gunawan, dkk. Farmakologi dan Terapi. Edisi Ke 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI. 2007
6. Shaver CD, Phelan ST, Beckmann CRB, Ling FW. Hypertensive disease and preeclampsia / eclampsia. In: Clinical Manual of Obstetrics. 2nd ed. New York: The Mc Grawhill Companies: 1995:368-84

7. Rahajuningsih DS. Patofisiologi trombosis. Dalam: Hemostasis dan trombosis. Ed.3. Jakarta. 2007; p.39-40, 76-82.
8. Hassett AC. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. Institute for transfusion medicine update. February 2000 [cited 2008 Dec 29] Available from : URL: http://www.itmx.org/imu_2000/tmu_2-2000.htm
9. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, Laposata M, Thompson BT, Johnson SM, et al. D-Dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1445–9.
10. Russell D. Hull. Subcutaneous Low-Molecular-Weight Heparin Compared with Continuous Intravenous Heparin in the Treatment of Proximal-Vein Thrombosis. N Engl J Med 1992; 326:975-982
11. Marc Cohen, M.D. A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Unstable Coronary Artery Disease. N Engl J Med 1997; 337:447-452
12. Andrews KL, Gamble GL, et al. Vascular Diseases. In: Delisa JA, editor. PhysicalMedicine & Rehabilitation Principles and Practice, 4th Edition. Phyladelphia: LippincottWilliams & Wilkins; 2005. p. 787-806.
13. Kesteven P. Epidemiology of Venous Trombosis. In: Labropoulos N, Stansby G, editors.Venous and Lymphatic Diseases. New York, NY 1001: Taylor & Francis Group; 2006. p. 143-51.

14. Bhatti A, Labropoulos N. The Pathophysiology of Deep Venous Trombosis. In: Labropoulos N, Stansby G, editors. Venous and lymphatic diseases. New York, NY 10016: Taylor & Francis Group; 2006. p. 131-6.
15. Denekamp LJ, Folcarelli PH. Penyakit Pembuluh Darah. In: Price SA, Wilson LM, editors. Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit. 6 ed. Jakarta: Penerbit bukukedokteran EGC; 2002. p. 656-83.
16. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999 (Sep);78(5):285–91.
17. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al: Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. Caggiati A. Venous and Lymphatic Anatomy. In: Labropoulos N, Stansby G, editors. Venous and Lymphatic Diseases. New York, NY 10016: Taylor & Francis Group; 2006. p. 9-16.
18. Jusi D. Dasar-Dasar Bedah Vaskuler. 3 ed. Jakarta: Balai Penerbitan FKUI; 2004. p. 228-45.
19. Malone PC, Agutter PS. The aetiology of deep venous trombosis. *Q J Med.* 2006;99:581±93.

20. Smith PDC. Physiology of the Veins and Lymphatics. In: Labropoulos N, Stansby G, editors. Venous and Lymphatic Diseases. New York, NY 10016: Taylor & Francis Group; 2006. p. 23-9.
21. Leon L, Labropoulos N. Diagnosis of Deep Vein Thrombosis. In: Labropoulos N, Stansby G, editors. Venous and lymphatic diseases. New York, NY 10016: Taylor & Francis Group; 2006. p. 113-6.
22. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. Canadian Medical Association Journal [Review article]. 2006 October 24, 2006;1087-92.
23. Palareti G, Cosmi B, et al. d-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy. The new england journal of medicine. [original article]. Oct 2006;1780-90.
24. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2008;133;381S-453S.
25. Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, Markowitz AJ. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Evid Rep/Technol Assess 2001;43(43:i-x):1-668.
26. Peterson D, Harward S, Lawson J.H. Anticoagulation strategies for venous thromboembolism. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther 2009; 21;125.

27. Agnelli G, Caprini J.A. The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options. *J Surg Oncol* 2007;96:265-272.
28. Martino MA, Borges E, Williamson E, Siegfried S, Cantor AB, Lancaster J, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 2006 (Mar);107(3):666–71.
29. Lisyani BS. D-Dimer sebagai parameter tambahan untuk trombosis, fibrinolisis dan jantung. Dalam : Seminar Petanda Penyakit Kardiovaskular sebagai Point of Care Test di Semarang 25-27 Agustus 2006. Semarang; Bagian Patologi Klinik Universitas Diponegoro. 2006; p.31-41.
30. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin polymerization: the binding events that accompany fibrin generation and fibrin clot assembly. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 1997;8:257–67.
31. Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Jenny NS, Everse SJ, Mann KG. Blood coagulation and fibrinolysis. In : Greer JP, Foerster J, Lubens JN, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p.724-8
32. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. D-dimer predicts early clinical progression in ischemic stroke: confirmation using routine clinical assays. 2006 April [cited 2008 Jun 18]. Available from: <http://www.strokeaha.org>.

33. Bachmann F. Plasminogen-plasmin enzyme system. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p.275–320.
34. King MW. The clotting cascades. 1996 [cited 2009 Okt 3]. Available from: <http://themedicalbiochemistrypage.org/>
35. Hoffman. Hematology : Basic principles and practice. 3rd ed. Philadelphia : Churcill Livingstone Inc, 2000; p.1000-33.
36. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. Fibrinolysis and thrombolysis. In: Williams hematology. 7ed. New York: McGraw- Hill Companies; 2007.
37. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. 2000 [cited 2009 Okt 7] Available from: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/113/13/2878>.
38. Wintrobe MM, Greer JP, Foerster J, Lukens JN. Clinical hematology. 11th ed. Vol. 1. Baltimore, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p.722-32.
39. Laffan M, Manning R. Investigation of thrombotic tendency. In : Lewis SM, Bain BJ, Bates I. Dacie and Lewis Practical Haematology. 10th ed. Philadelphia: Churcill Livingstone, 2006; p.441-64
40. American Association for Clinical Chemistry. Lab tests online. 2001-2006 [Cited 2008 Dec 29]. Available from : [URL:http://www.labtesonline.org/understanding/analytes/d-dimer/test.html](http://www.labtesonline.org/understanding/analytes/d-dimer/test.html)

41. Determinants of ELISA D-D-mer sensitivity for unstable angina pectoris as defined by coronary catheterization. Available from URL : <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/108566847/DPFSTAR>
42. Dolovich et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. Arch Intern Med. 2000 Jan 24; 160(2): 181.

LAMPIRAN

Frequencies

Frequency Table

Kelompok

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Intravena	10	50.0	50.0	50.0
	Subcutan	10	50.0	50.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

Umur

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	20 - 29	6	30.0	30.0	30.0
	30 - 39	2	10.0	10.0	40.0
	40 - 49	4	20.0	20.0	60.0
	50 - 59	5	25.0	25.0	85.0
	60 - 69	1	5.0	5.0	90.0
	>= 70	2	10.0	10.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

Jenis kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	6	30.0	30.0	30.0
	Perempuan	14	70.0	70.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

Crosstabs

Umur * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			Intravena	Subcutan	
Umur	20 - 29	Count	3	3	6
		% within Umur	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kelompok	30.0%	30.0%	30.0%
		% of Total	15.0%	15.0%	30.0%
30 - 39	Count	Count	0	2	2
		% within Umur	.0%	100.0%	100.0%
		% within Kelompok	.0%	20.0%	10.0%
		% of Total	.0%	10.0%	10.0%
40 - 49	Count	Count	2	2	4
		% within Umur	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kelompok	20.0%	20.0%	20.0%
		% of Total	10.0%	10.0%	20.0%
50 - 59	Count	Count	3	2	5
		% within Umur	60.0%	40.0%	100.0%
		% within Kelompok	30.0%	20.0%	25.0%
		% of Total	15.0%	10.0%	25.0%
60 - 69	Count	Count	1	0	1
		% within Umur	100.0%	.0%	100.0%
		% within Kelompok	10.0%	.0%	5.0%
		% of Total	5.0%	.0%	5.0%
>= 70	Count	Count	1	1	2
		% within Umur	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kelompok	10.0%	10.0%	10.0%
		% of Total	5.0%	5.0%	10.0%
Total	Count	Count	10	10	20
		% within Umur	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.200 ^a	5	.669
Likelihood Ratio	4.360	5	.499
Linear-by-Linear Association	.449	1	.503
N of Valid Cases	20		

a. 12 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .50.

Jenis kelamin * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			Intravena	Subcutan	
Jenis kelamin	Laki-laki	Count	3	3	6
		% within Jenis kelamin	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kelompok	30.0%	30.0%	30.0%
		% of Total	15.0%	15.0%	30.0%
	Perempuan	Count	7	7	14
		% within Jenis kelamin	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kelompok	70.0%	70.0%	70.0%
		% of Total	35.0%	35.0%	70.0%
Total		Count	10	10	20
		% within Jenis kelamin	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.000 ^b	1	1.000		
Continuity Correction ^a	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.000	1	1.000		
Fisher's Exact Test				1.000	.686
Linear-by-Linear Association	.000	1	1.000		
N of Valid Cases	20				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.00.

UJI NORMALITAS D-DIMER

Case Processing Summary

Kelompok		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
DDmer hari ke 1	Intravena	10	100.0%	0	.0%	10	100.0%
	Subcutan	10	100.0%	0	.0%	10	100.0%
DDmer hari ke 2	Intravena	10	100.0%	0	.0%	10	100.0%
	Subcutan	10	100.0%	0	.0%	10	100.0%

Descriptives

Kelompok			Statistic	Std. Error
DDmer hari ke 1	Intravena	Mean	3093.20	471.959
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 2025.55	
			Upper Bound 4160.85	
		5% Trimmed Mean	3078.72	
		Median	2793.00	
		Variance	2227456.178	
		Std. Deviation	1492.466	
		Minimum	1467	
		Maximum	4980	
		Range	3513	
		Interquartile Range	3199	
		Skewness	.272	.687
		Kurtosis	-1.931	1.334
		Subcutan	Mean	3347.40
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 2122.96			
	Upper Bound 4571.84			
5% Trimmed Mean	3374.50			
Median	3418.00			
Variance	2929729.378			
Std. Deviation	1711.645			
Minimum	1227			
Maximum	4980			
Range	3753			
Interquartile Range	3179			
Skewness	-.050			.687
Kurtosis	-2.454			1.334
DDmer hari ke 2	Intravena			Mean
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 1867.21	
			Upper Bound 3903.99	
		5% Trimmed Mean	2860.39	

	Median		2401.00	
	Variance		2026681.378	
	Std. Deviation		1423.616	
	Minimum		1245	
	Maximum		4980	
	Range		3735	
	Interquartile Range		2806	
	Skewness		.479	.687
	Kurtosis		-1.367	1.334
Subcutan	Mean		3009.70	449.781
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1992.23	
		Upper Bound	4027.17	
	5% Trimmed Mean		2989.50	
	Median		2228.00	
	Variance		2023025.567	
	Std. Deviation		1422.331	
	Minimum		1403	
	Maximum		4980	
	Range		3577	
	Interquartile Range		2919	
	Skewness		.647	.687
	Kurtosis		-1.544	1.334

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
DDmer hari ke 1 Intravena	.196	10	.200*	.845	10	.051
Subcutan	.315	10	.006	.732	10	.002
DDmer hari ke 2 Intravena	.182	10	.200*	.890	10	.169
Subcutan	.293	10	.015	.809	10	.019

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

PRE-POST INTRAVENA

T-Test

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 DDmer hari ke 2	3093.20	10	1492.466	471.959
DDmer hari ke 3	2885.60	10	1423.616	450.187

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 DDmer hari ke 2 & DDmer hari ke 3	10	.869	.001

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 DDmer hari ke 2 - DDmer hari ke 3	207.600	748.544	236.710	-327.876	743.076	.877	9	.403

PRE-POST SUBKUTAN

NPar Tests

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

	N	Mean Rank	Sum of Ranks
DDmer hari ke 2 - DDmer hari ke 1	6 ^a	4.67	28.00
Negative Ranks			
Positive Ranks	3 ^b	5.67	17.00
Ties	1 ^c		
Total	10		

a. DDmer hari ke 2 < DDmer hari ke 1

b. DDmer hari ke 2 > DDmer hari ke 1

c. DDmer hari ke 2 = DDmer hari ke 1

Test Statistics^b

	DDmer hari ke 2 - DDmer hari ke 1
Z	-.652 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.514

a. Based on positive ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

UJI NORMALITAS DELTA D-DIMER

Explore Kelompok

Case Processing Summary

Kelompok		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Delta DDmer	Intravena	10	100.0%	0	.0%	10	100.0%
	Subcutan	10	100.0%	0	.0%	10	100.0%

Descriptives

Kelompok			Statistic	Std. Error
Delta DDmer	Intravena	Mean	-207.60	236.710
		95% Confidence Interval Lower Bound for Mean	-743.08	
		Upper Bound	327.88	
		5% Trimmed Mean	-224.39	
		Median	-111.00	
		Variance	560317.600	
		Std. Deviation	748.544	
		Minimum	-1353	
		Maximum	1240	
		Range	2593	
		Interquartile Range	958	
		Skewness	.358	.687
		Kurtosis	.472	1.334
Subcutan		Mean	-337.70	457.250
		95% Confidence Interval Lower Bound for Mean	-1372.07	
		Upper Bound	696.67	
		5% Trimmed Mean	-336.17	
		Median	-60.00	

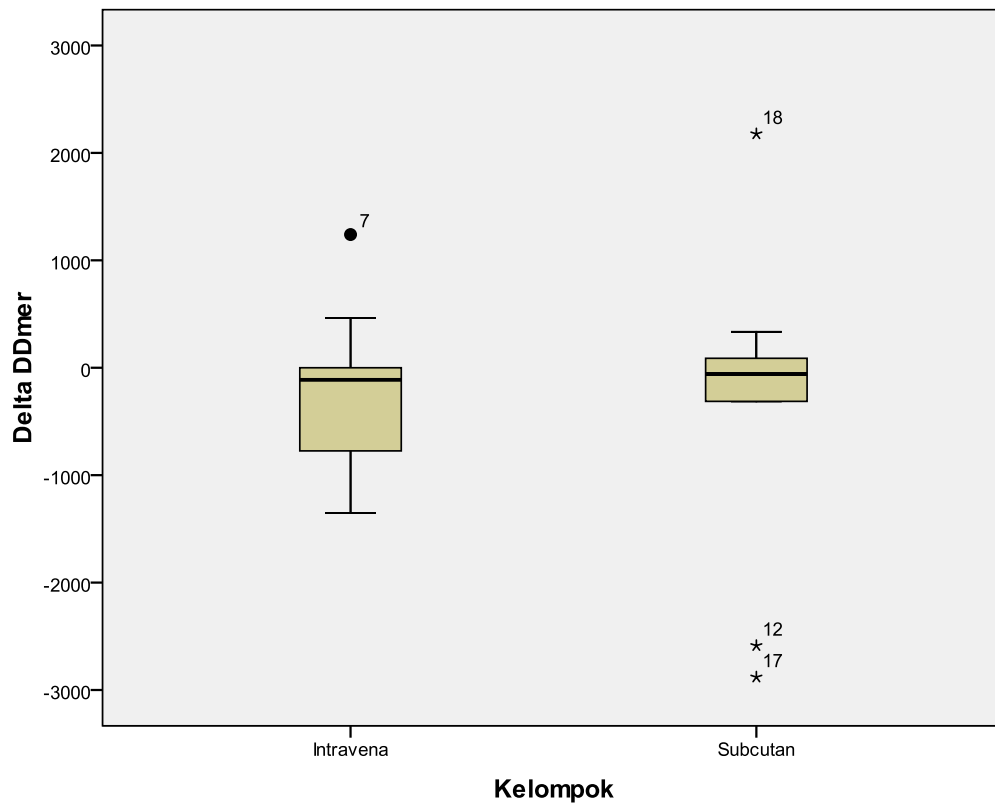
Variance	2090772.456	
Std. Deviation	1445.950	
Minimum	-2880	
Maximum	2177	
Range	5057	
Interquartile Range	1031	
Skewness	-.525	.687
Kurtosis	1.034	1.334

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Delta DDmer Intravena	.191	10	.200*	.965	10	.843
Subcutan	.307	10	.008	.833	10	.036

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.



PERBANDINGAN IV DAN SC NPar Tests

Mann-Whitney Test

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Delta DDmer	Intravena	10	10.35	103.50
	Subcutan	10	10.65	106.50
	Total	20		

	Delta DDmer
Mann-Whitney U	48.500
Wilcoxon W	103.500
Z	-.114
Asymp. Sig. (2-tailed)	.909
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.912 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok