



**PENGARUH PEMBERIAN HEPARIN INTRAVENA SEBAGAI
PROFILAKSIS DVT TERHADAP KADAR D-DIMER PLASMA**

*THE EFFECT OF INTRAVENOUS HEPARIN FOR PROPHYLAKSIS DVT ON D-
DIMER PLASMA CONCENTRATION*

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian hasil Karya Tulis Ilmiah
mahasiswa Program Strata-1 kedokteran umum**

**ERLANDO RIZKY ANUGRAH
G2A008073**

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

Lembar Pengesahan Laporan Hasil KTI

**PENGARUH PEMBERIAN HEPARIN INTRAVENA SEBAGAI
PROFILAKSIS DVT TERHADAP KADAR D-DIMER PLASMA**

*THE EFFECT OF INTRAVENOUS HEPARIN FOR PROPHYLAKSIS DVT ON D-
DIMER PLASMA CONCENTRATION*

Disusun oleh:

**ERLANDO RIZKY ANUGRAH
G2A008073**

Telah disetujui:

Semarang, Juli 2012

Penguji

Dosen Pembimbing

dr.Heru Dwi Jatmiko,Sp.An,KAKV,KAP
NIP 1962 0718 198 911 1002

Dr. dr.Moh.Sofyan Harahap,Sp.An,KNA
NIP 1964 0906 199 509 1001

Ketua Penguji

Dr. dr. Winarto, DMM, Sp.MK, Sp.M(K)
NIP 1949 0617 197 802 1001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan ini,

Nama : Erlando Rizky Anugrah

NIM : G2A008073

Alamat : Jalan Mugas Barat 9 no 22

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, 24 Juli 2012

Yang membuat pernyataan,

Erlando Rizky Anugrah

Kata Pengantar

Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Syukur Alhamdulillah ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini yang diajukan guna memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh program studi Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
3. Dr. dr. Sofyan Harahap, Sp.An-KNA selaku pembimbing yang telah memberi petunjuk dan bimbingan dari awal hingga akhir penulisan karya tulis ilmiah ini.
4. dr. Heru Dwi Jatmiko, SpAn KAKV-KAP selaku penguji pada seminar proposal karya tulis ilmiah ini yang telah memberikan saran dan kritiknya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah ini dengan baik.
5. Dr. dr. Winarto, DMM, Sp.MK, Sp.M(K) selaku ketua penguji pada seminar proposal karya tulis ilmiah ini yang telah memberikan saran dan kritiknya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah ini dengan baik.
6. Dr. Sigit Kusdaryanto yang telah memberikan bimbingan, petunjuk dan bersedia bekerjasama dalam melakukan penelitiannya bersama penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik.
7. Kedua orangtua dan adik tercinta atas dorongan material dan doanya sehingga karya tulis ilmiah ini dapat berjalan lancar.
8. Untuk Nurul Amalia yang selalu membantu doa, dukungan dan semangat selama ini sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

9. Untuk Angga Riskiawan, Aulia Rizki, Anugrah Danang dan Dibyo Mukti yang telah membantu penulis selama dalam penelitian ini sehingga karya tulis ilmiah ini dapat selesai.
10. Seluruh pasien yang telah turut serta dalam penelitian ini.
11. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini yang tidak mungkin disebut satu persatu.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran, bimbingan dan kritik guna pengembangan pengetahuan penulis dan terwujudnya kesempurnaan dari karya ilmiah ini.

Akhir kata penulis berharap hasil dari karya ilmiah ini dapat bermanfaat bagi penulis sendiri maupun pembaca dan pengembangan keilmuan.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh.

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR ISTILAH	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.5 Originalitas Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Deep Vein Thrombosis	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Faktor Resiko	6
2.1.3 Patofisiologi	7

2.1.4	Diagnosis	8
2.2	Heparin	10
2.2.1	Farmako kinetik	10
2.2.2	Mekanisme Kerja.....	11
2.2.3	Indikasi	12
2.2.4	Kontra indikasi.....	12
2.2.5	Efek Samping.....	12
2.2.6	Interaksi	13
2.3	D-dimer	13
2.3.1	Definisi.....	13
2.3.2	Struktur dan Sintesis D-dimer	14
BAB 3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS.....		17
3.1	Kerangka Teori.....	17
3.2	Kerangka Konsep.....	18
3.3	Hipotesis.....	18
BAB 4. METODOLOGI PENELITIAN		19
4.1	Ruang Lingkup Penelitian.....	19
4.2	Rancangan Penelitian.....	19
4.3	Variable Penelitian.....	19
4.3.1	Variable bebas	19
4.3.2	Variable Tergantung	19
4.3.3	Definisi Operasional.....	20
4.4	Populasi dan Sampel penelitian.....	20
4.4.1	Populasi Penelitian	20
4.4.2	Sampel Penelitian.....	21
4.4.3	Kriteria Inklusi	21
4.4.4	Kriteria Ekslusi	21
4.4.5	Besar dan Sample Penelitian.....	22
4.5	Bahan dan Alat Penelitian	23

4.5.1 Bahan dan Alat untuk pengambilan sampel sebelum perlakuan	23
4.5.2 Bahan dan Alat selama perlakuan	23
4.5.3 Bahan dan Alat untuk pengambilan sampel setelah perlakuan.....	23
4.5.4 Bahan dan Alat untuk persiapan sampel	23
4.5.5 Bahan dan Alat untuk prosedur pemeriksaan d-dimer plasma	24
4.6 Cara Kerja	24
4.6.1 Cara Kerja Pemberian Heparin Intravena	24
4.6.2 Cara Kerja Pemeriksaan Sampel D-dimer	24
4.7 Prosedur dan Etika Penelitian.....	25
4.7.1 Jenis Data	25
4.7.2 Etika Penelitian	25
4.8 Alur Penelitian	26
4.9 Analisis Data	27
BAB 5. HASIL PENELITIAN	28
BAB 6. PEMBAHASAN	31
BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN	33
DAFTAR PUSTAKA.....	34

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Originalitas Penelitian	3
Tabel 2. Karakteristik umum subyek pada masing-masing kelompok	27
Tabel 3. Uji normalitas kadar D-dimer	28
Tabel 4. Analisis Kadar D-dimer	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Kaskade Koagulasi.....	8
Gambar 2 Diagram Pendekatan Diagnosis DVT	9
Gambar 3 Struktur Kimia Heparin	10
Gambar 4 Mekanisme Kerja Heparin	11
Gambar 5 Struktur D-dimer	14
Gambar 6 Proses Pembentukan D-dimer	14
Gambar 7 Degradasi Bekuan Fibrin	16
Gambar 8 Grafik kadar D-dimer	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : SPSS hasil penelitian

Lampiran 2 : *Ethical clearance*

DAFTAR SINGKATAN

AT	: Anti Thrombin
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DVT	: <i>Deep Vein Thrombosis</i>
FDP	: <i>Fibrinogen Degradation Product</i>
HCU	: <i>High Care Unit</i>
HIT	: <i>Heparin induced Thrombositemia</i>
ICU	: <i>Intra Care Unit</i>
IV	: Intravena
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat

DAFTAR ISTILAH

- Heparin : glikosaminoglikan yang terikat dengan sulfat dalam bentuk campuran, dikeluarkan oleh sel mast dan sel basophil darah diberbagai jaringan, terutama dihati dan paru dan memiliki sifat antikoagulan yang kuat.
- Thrombosis : suatu pembentukan bekuan darah (thrombus) di dalam pembuluh darah

ABSTRAK

Latar Belakang Thrombosis merupakan salah satu penyebab kematian terbanyak, salah satu kelainan dari thrombosis adalah thrombosis vena dalam (*Deep Vein Thrombosis / DVT*). Thrombosis vena dalam (DVT) merupakan suatu keadaan yang harus cepat didiagnosis dan diobati. DVT dapat menyebabkan komplikasi jika tidak ditangani dengan baik, komplikasi yang dapat terjadi berupa emboli paru, sindroma phlebitis, hipertensi thromboembolic paru kronik dan kematian. Pencegahan yang dapat dilakukan salah satunya adalah dengan pemberian heparin secara intravena. Pemberian heparin intravena dapat menurunkan angka DVT dengan meninjau penurunan kadar D-dimer.

Tujuan Membuktikan pengaruh pemberian heparin intravena untuk menurunkan kadar D-dimer.

Metode Desain penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan penelitian *pre and post test one group design*. Sampel terdiri atas 10 pasien yang dirawat di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien diberikan heparin intravena dengan menggunakan *syringe pump*, 1 jam sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena dilakukan pemeriksaan kadar D-dimer. Uji hipotesis yang digunakan adalah uji *Pair T-test* membandingkan kadar D-dimer sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena.

Hasil Terdapat perubahan kadar D-dimer sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena. Hasil statistik dengan uji *Pair T-test* menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dari kadar D-dimer sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena yaitu $p=0,403$ ($p>0,05$).

Simpulan Terjadi penurunan secara tidak bermakna dari kadar D-dimer setelah pemberian heparin intravena pada pasien-pasien di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang yang beresiko DVT.

Kata Kunci D-dimer, Heparin intravena

ABSTRACT

Background. Thrombosis is the most causal of death, one of the thrombosis abnormalities is deep venous thrombosis (*Deep Vein Thrombosis / DVT*). Deep venous thrombosis (DVT) is a condition that must be quickly diagnosed and treated. DVT can lead to complications if not treated properly, complications can occur in the form of pulmonary embolism, phlebitis syndrome, chronic pulmonary thromboembolic hypertension and death. One of the prevention which can be done is by giving heparin intravenously. The administration of heparin intravenously can reduce the number of DVT by reviewing the decreased levels of D-dimer.

Aim. This study is aimed to proof the effect of giving heparin intravenously to reduce levels of D-dimer.

Methods. The study design was experimental with the study design *pre and posttest one group design*. Sample consisted of 10 patients treated in the ICU department of dr. Kariadi Semarang General Hospital who have met the inclusion and exclusion criteria. Patients were given heparin intravenously using a *syringe pump*, 1 hour before and after administration of heparin intravenously perform examination of D-dimer levels. Hypothesis test used *Pair T-test* to compare D-dimer levels before and after administration of heparin intravenously.

Results. There is difference in the D-dimer levels before and after administration of heparin intravenously. The statistical results with of the *Pair T-test* showed no significant differences in the levels of D-dimer before and after administration of heparin intravenously, namely $p = 0.403$ ($p > 0.05$).

Conclusion. There is no significant reduction of D-dimer levels after administration of heparin intravenously on patients in the ICU department of dr. Kariadi Semarang General Hospital who are at risk of DVT.

Keywords: D-dimer, heparin intravenously

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Thrombosis di Amerika Serikat merupakan penyebab kematian terbanyak. Sekitar 2 juta orang meninggal setiap tahunnya baik itu karena trombosis arteri maupun vena. Trombosis dapat menyebabkan morbiditas yang bermakna, salah satunya adalah thrombosis vena profunda (*Deep Vein Trombosis, DVT*). Insiden DVT di Amerika Serikat adalah 159 per 100 ribu atau sekitar 398 ribu per tahun. Data mengenai insiden di Asia masih terbatas, dahulu ada anggapan insiden trombosis di Asia rendah.^{1,2}

DVT merupakan suatu kondisi dimana darah pada vena-vena pada tungkai atau pelvis mengalami pembekuan atau trombus, akibatnya darah dari tungkai bawah menuju ke jantung menjadi terhambat.

Faktor resiko yang dapat menyebabkan terjadinya DVT diantaranya adalah imobilisasi, pasca bedah mayor, malignansi, pemakaian obat-obatan yang mengandung estrogen, kelainan darah.

DVT merupakan keadaan darurat yang harus secepat mungkin didiagnosis dan terapi. DVT dapat menyebabkan komplikasi jika tidak ditangani secara baik, 1% sampai 8% akan berkembang menjadi emboli paru dan dapat menyebabkan kematian,^{3,4,5} selain itu juga dapat menimbulkan komplikasi jangka panjang seperti sindroma phlebitis (40%),⁶ dan hipertensi tromboembolik paru kronik (4%).⁷

Pencegahan yang dapat dilakukan agar tidak terjadi DVT, salah satunya adalah dengan pemberian antikoagulan heparin secara intravena. Heparin bekerja secara tidak langsung pada system pembekuan darah intrinsik dan ekstrinsik dengan mempotensiasi aktivitas antithrombin III dan menghambat faktor X dan XI.

Pasien dengan DVT dapat memiliki tanda dan gejala yang minimal karenanya pemeriksaan tambahan seringkali diperlukan untuk menegakkan diagnosa.⁸ Pemeriksaan kadar d-dimer merupakan pemeriksaan yang dapat dilakukan, pemeriksaan ini bersifat sensitive tapi tidak spesifik, sehingga tidak dapat dipakai sebagai tes tunggal untuk diagnosis DVT. Pemeriksaan baku yang paling bermakna untuk diagnosis DVT adalah angiografi.⁹

Pemberian heparin pada pasien DVT dapat mengurangi jumlah thrombus yang terbentuk dengan cara mengaktivasi antithrombin III dan menginaktivasi factor IX, X, XI, XII. Dengan berkurangnya jumlah thrombus, maka proses fibrinolisis juga akan semakin berkurang. Akibat dari berkurangnya proses fibrinolisis, maka kadar d-dimer akan berkurang.

Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini karena angka kejadian DVT masih cukup tinggi dan ingin mengetahui pengaruh pemberian heparin intravena sebagai profilaksis DVT terhadap kadar d-dimer.

1.2. Perumusan Masalah

Apakah pemberian heparin intravena sebagai profilaksis DVT berpengaruh terhadap nilai kadar d-dimer?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian heparin intravena sebagai profilaksis DVT terhadap kadar d-dimer.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menilai kadar d-dimer sebelum dan sesudah pemberian heparin secara intravena.
- b. Menganalisis perbedaan kadar d-dimer sebelum dan sesudah pemberian heparin secara intravena.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat berguna untuk :

1. Menambah referensi mengenai manfaat pemberian heparin intravena sebagai profilaksis DVT.
2. Sebagai alternatif cara pencegahan DVT untuk penderita beresiko.
3. Sebagai bahan acuan untuk penelitian selanjutnya.

1.5. Originalitas Penelitian

Penyempurnaan dari penelitian sebelumnya yang meneliti waktu yang efektif untuk pemberian antikoagulan pada pasien DVT dan diagnosis pasien DVT dengan pemeriksaan d-dimer, pada penelitian ini peneliti menggunakan obat antikoagulan jenis heparin intravena untuk profilaksis DVT dengan melihat kadar d-dimer di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang.

No	Peneliti	Judul	Hasil
1	<i>I A Campbell, at all, 2007</i>	<i>Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both</i>	<i>For patients in the UK with deep vein thrombosis or pulmonary embolism and no known risk factors for recurrence, there seems to be little, if any, advantage in increasing the duration of anticoagulation from three to six months. Any possible advantage would be small and would need to be judged against the increased risk of haemorrhage associated with the longer duration of treatment with warfarin.</i>
2	<i>Gualtiero Palareti, M.D at all,2006</i>	<i>d-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy</i>	<i>Patients with an abnormal d-dimer level 1 month after the discontinuation of anticoagulation have a significant incidence of recurrent venous thromboembolism, which is reduced by the resumption of anticoagulation. The optimal course of anticoagulation in patients with a normal d-dimer level has not been clearly established</i>
3	<i>Philip S. Wells, at all,2003</i>	<i>Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis</i>	<i>Deep-vein thrombosis can be ruled out in a patient who is judged clinically unlikely to have deep-vein thrombosis and who has a negative D-dimer test. Ultrasound testing can be safely omitted in such patients.</i>

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Deep Vein Thrombosis

2.1.1 Definisi

Thrombosis adalah suatu pembentukan bekuan darah (thrombus) di dalam pembuluh darah. Bekuan darah pada keadaan normal terbentuk untuk mencegah perdarahan. Thrombus adalah bekuan abnormal dalam pembuluh darah yang terbentuk walaupun tidak ada kebocoran. Thrombus merupakan massa seluler yang menjadi satu oleh jaringan fibrin. Thrombus terbagi 3 macam yaitu; merah (thrombus koagulasi), putih (thrombus aglutinasi) dan thrombus campuran. Thrombus merah dimana sel trombosit dan leukosit tersebar rata dalam suatu massa yang terdiri dari eritrosit dan fibrin, biasanya terdapat dalam vena. Thrombus putih terdiri atas fibrin dan lapisan trombosit, leukosit dengan sedikit eritrosit, biasanya terdapat dalam arteri. Bentuk yang paling banyak adalah bentuk campuran. Thrombus vena adalah deposit intravaskuler yang tersusun atas fibrin dan sel darah merah disertai berbagai komponen trombosit dan leukosit.^{10,11}

DVT adalah suatu kondisi dimana thrombus terbentuk pada vena dalam terutama di tungkai bawah dan inguinal. Bekuan darah dapat menghambat darah dari tungkai bawah ke jantung¹⁰

2.1.2 Faktor resiko

Penyebab tromboemboli vena dikemukakan oleh Rudolph Virchow dengan trias Virchow (stasis vena, cedera vaskular dan hiperkoagulabilitas). Faktor risiko terjadinya tromboemboli vena dapat dibagi menjadi 3 kelompok risiko, yaitu faktor tindakan bedah, faktor medikal dan faktor herediter/pasien.¹²

Faktor pasien

- Usia >40 thn
- Immobilisasi
- Obesitas
- Riwayat menderita DVT/Emboli Paru
- Kehamilan
- Terapi estrogen dosis tinggi

Faktor Medikal/Surgikal

- Tindakan bedah mayor
- Malignansi (khususnya pelvik, abdominal, metastasis)
- Gagal jantung kongestif
- Fraktur pelvik, ekstremitas bawah

Faktor Hiperkoagulasi

- Defisiensi Antithrombin
- *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)*
- Gangguan plasminogen

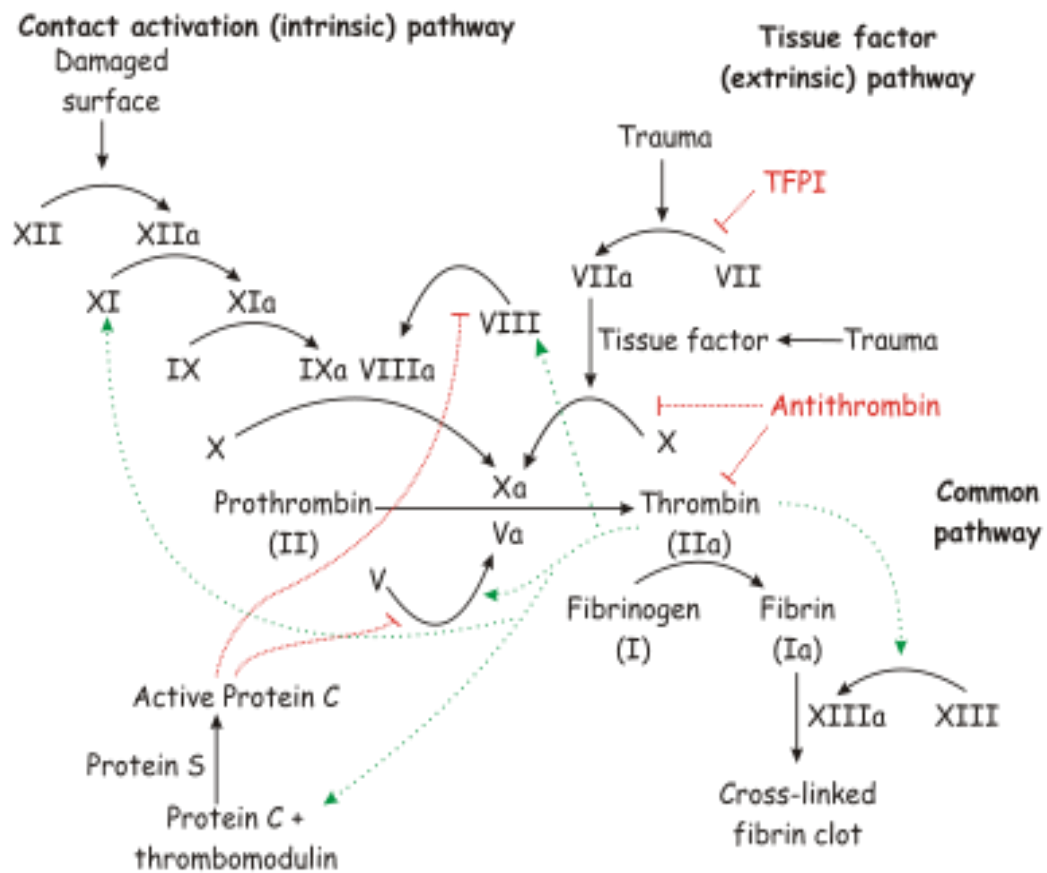
- *Heparin induced thrombocytopenia (HIT)*
- Sindroma hiperviskositas

2.1.3 Patofisiologi

DVT biasanya terbentuk pada daerah dengan aliran darah lambat atau terganggu di sinus vena besar dan kantung ujung katub vena dalam tungkai bawah atau segmen vena yang terpapar oleh trauma langsung. Pembentukan, perkembangan dan disolusi thrombus menggambarkan keseimbangan antara efek rangsangan trombogenik dan berbagai mekanisme protektif.¹¹

Sistem koagulasi terdiri dari dua komponen, yaitu komponen seluler dan komponen molekuler. Komponen seluler adalah trombosit, sel endotel, monosit dan eritrosit, sedangkan komponen molekuler adalah faktor-faktor koagulasi dan inhibitorynya, faktor fibrinolisis dan inhibitorynya, protein adhesif (von Willebrand factor, vWF), protein interseluler, acute-phase proteins, immunoglobulin, ion kalsium, fosfolipid, prostaglandins dan beberapa sitokin lain. Meskipun begitu, protein-protein koagulasi adalah komponen inti dari sistem hemostasis.¹³

Mayoritas kejadian tromboemboli vena bermula dari vena profunda, dimana mayoritas trombosis akan menghilang spontan, sekitar 15% akan berlanjut ke vena proksimal yang menyebabkan sumbatan dan rentan terjadi embolisasi. Bila tidak ditata laksana, maka trombosis vena yang terjadi di atas lutut, sekitar lebih dari 50% akan menyebabkan emboli paru.¹⁴



Gambar 1 Kaskade koagulasi

2.1.4 Diagnosis

Gejala klinis dari trombosis vena dalam bervariasi (90% tanpa gejala klinis). Anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain :¹⁵

a. Anamnesis

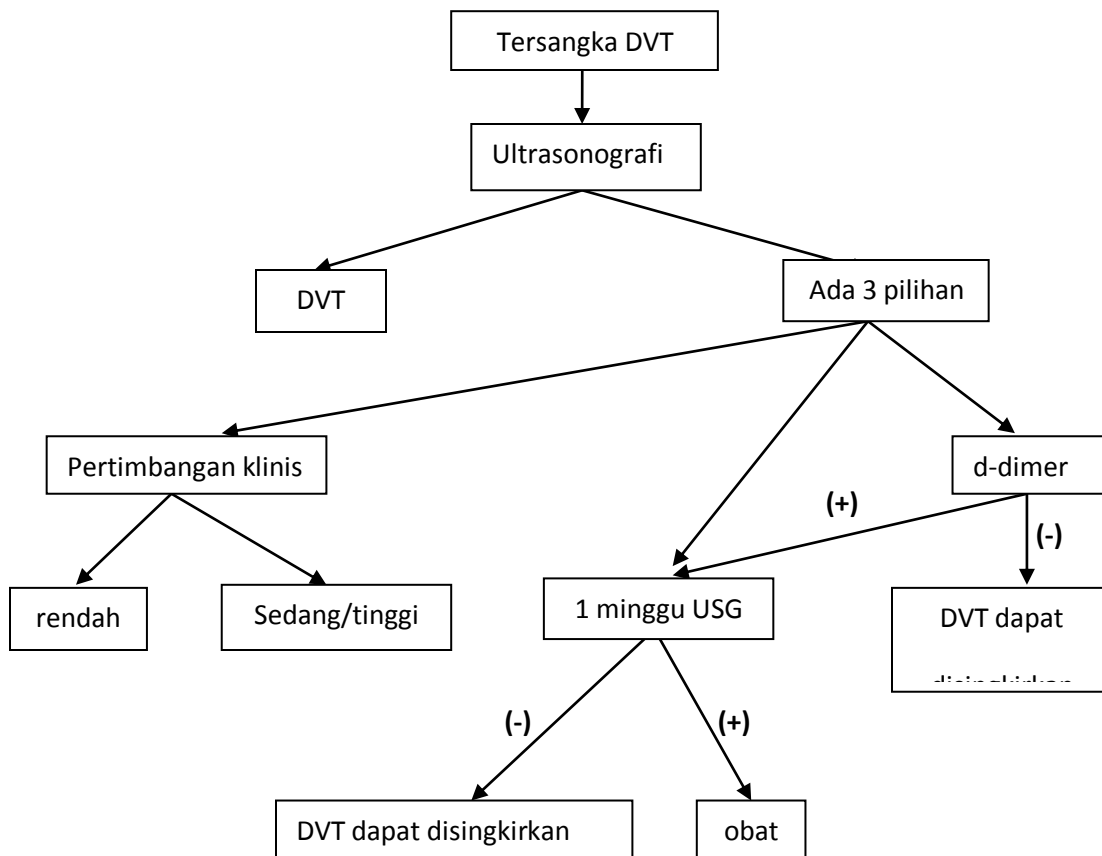
- Nyeri lokal, bengkak, perubahan warna dan fungsi berkurang pada anggota tubuh yang terkena.

b. Pemeriksaan Fisik

- Edema, eritema, peningkatan suhu lokal tempat yang terkena, pembuluh darah vena teraba, *Homan's sign* (+)
- Berdasarkan data tersebut diatas sering ditemukan negatif palsu

c. Pemeriksaan penunjang

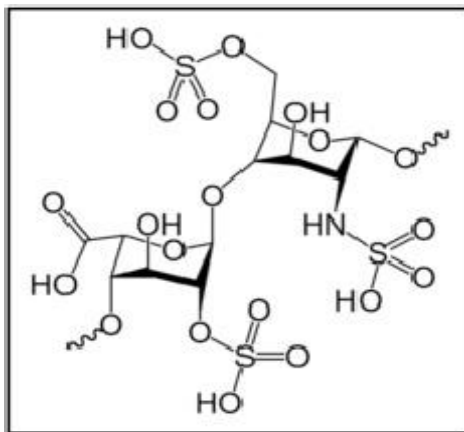
- Prosedur diagnosis baku adalah pemeriksaan venografi
- Kadar antitrombin III (AT III) menurun (N: 85-125%)
- Kadar *fibrinogen degradation product* (FDP) meningkat
- Titer D-dimer meningkat



Gambar 2. Diagram Pendekatan Diagnosis DVT

2.2. HEPARIN

Heparin adalah antikoagulan yang terjadi secara alamiah diproduksi oleh basofil dan sel mast. Heparin bertindak sebagai sebuah antikoagulan, mencegah pembentukan bekuan dan perpanjangan pembekuan yang ada dalam darah. Meskipun heparin tidak memecah gumpalan yang telah terbentuk (seperti aktivator plasminogen jaringan), hal itu memungkinkan mekanisme lisis bekuan alami tubuh untuk bekerja secara normal untuk memecah gumpalan yang telah terbentuk.¹⁶



Gambar 3. Struktur Kimia Heparin

2.2.1. Farmakokinetik

Absorpsi : Heparin tidak diabsorpsi secara oral, karena itu diberikan secara Subkutan atau Intravena. Pemberian secara Subkutan bioavailabilitasnya bervariasi, mula kerjanya lambat 1-2 jam tetapi masa kerjanya lebih lama, sedangkan secara intravena awitan kerjanya cepat, puncaknya tercapai dalam beberapa menit, dan lama kerjanya singkat.

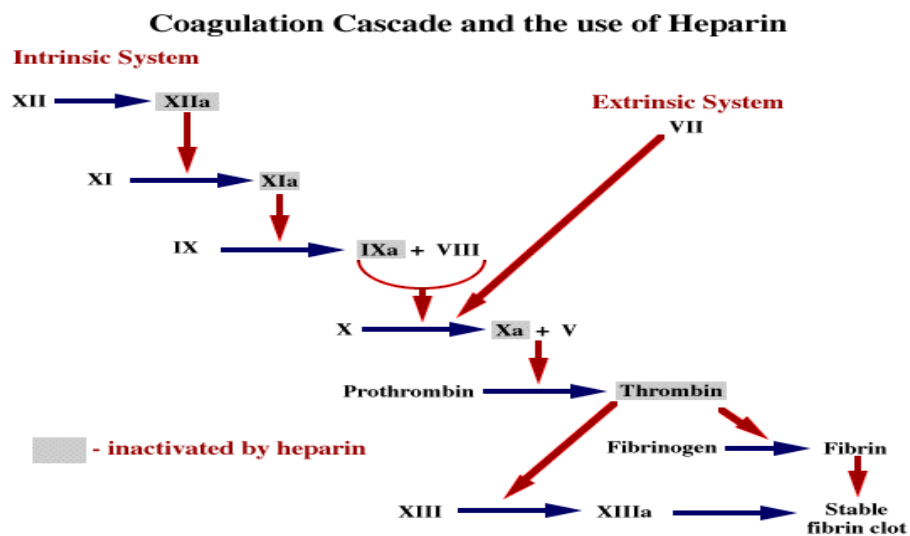
Distribusi : Ikatan dengan protein sangat tinggi. Heparin tidak melalui plasenta dan tidak terdapat dalam air susu ibu.

Metabolisme : Heparin cepat dimetabolisme terutama di hati. Masa paruhnya tergantung dari dosis yang digunakan, suntikan IV 100, 400, atau 800 unit/kgBB memperlihatkan masa paruh masing-masing kira-kira 1, 2 ½ dan 5 jam.

Eksresi : Heparin diekskresi dalam bentuk utuh melalui urin

2.2.2. Mekanisme Kerja

Meningkatkan efek antitrombin III dan menginaktivasi trombin (demikian juga dengan faktor koagulan IX, X, XI, XII dan plasmin) dan mencegah konversi fibrinogen menjadi fibrin, heparin juga menstimulasi pembebasan lipase lipoprotein (lipase lipoprotein menghidrolisis trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak bebas).



Gambar 4. Mekanisme kerja heparin

2.2.3. Indikasi

Heparin digunakan untuk antikoagulasi untuk kondisi berikut:

- Sindrom koroner akut
- Atrial fibrilasi
- Thrombosis vena dalam dan emboli paru

2.2.4. Kontraindikasi

Hipersensitifitas terhadap heparin atau komponen lain dalam sediaan. Semua gangguan perdarahan atau risiko perdarahan : gangguan koagulasi, hemofilia, trombositopenia, penyakit hati berat, ulkus peptikum, perdarahan intrakranial, aneurisma serebral, karsinoma visceral, abortus, retinopati perdarahan hemoroid, tuberculosis aktif, endokarditis.

2.2.5. 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 sintesis.

Ada dua efek samping nonhemoragik 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.¹⁶

2.2.6 Interaksi

Dengan Obat Lain : Risiko pendarahan berhubungan dengan heparin dapat ditingkatkan dengan antikoagulan oral (warfarin), trombolitik, dekstran dan obat yang mempengaruhi fungsi platelet (misalnya aspirin, obat antiinflamasi nonsteroid, dipiridamo, tiklopidin, klopidogrel, antagonis IIb/IIIa. Namun heparin masih digunakan bersamaan dengan terapi trombolitik atau pada awal terapi dengan warfarin untuk memastikan efek antikoagulan dan melindungi kemungkinan hiperkoagulasi transien. Nitrogliserin iv mungkin menurunkan efek antikoagulan heparin.

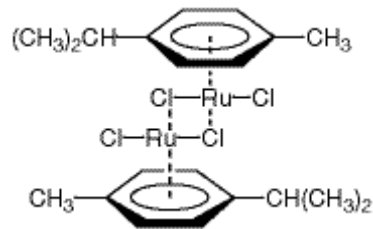
Dengan Makanan : teh hijau, bawang putih, ginkgo karena akan menambah aktivitas antiplatelet.

2.3. D-Dimer

2.3.1. Definisi

D-Dimer dikenal sebagai produk degradasi cross linked yang merupakan hasil akhir dari pemecahan bekuan fibrin oleh plasmin dalam sistem fibrinolitik. Konsentrasi D-Dimer plasma dapat mewakili indikasi fibrinolisis. Sejak tahun 1990, tes D-Dimer ini sangat penting dalam menentukan pasien yang dicurigai mengalami trombosis. Suatu hasil tes yang menunjukkan kadar D-Dimer dibawah nilai rujukan dapat mengesampingkan kecurigaan akan adanya trombosis, namun pada

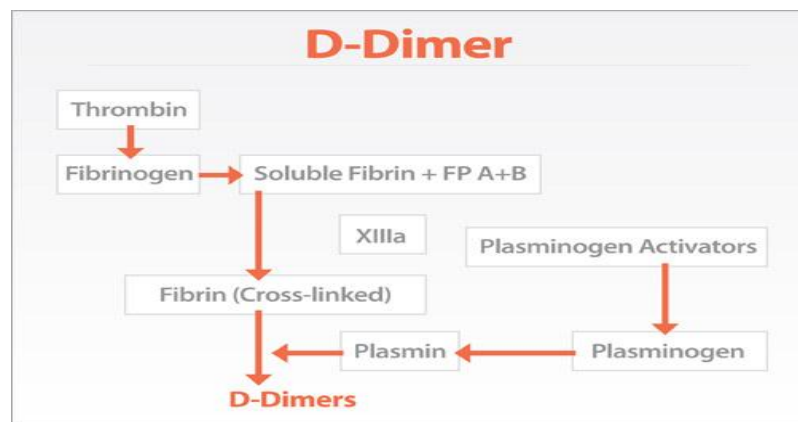
hasil yang menunjukkan kadar D-Dimer diatas nilai rujukan dapat menandai adanya trombus tapi tidak dapat mengesampingkan etiologi-etiologi potensial lainnya.¹⁷



Gambar 5. Struktur d-dimer

2.3.2. Struktur dan sintesis D-Dimer

Proses pembentukan bekuan normal, bekuan fibrin terbentuk sebagai langkah akhir dari proses koagulasi yaitu dari hasil katalisis oleh trombin yang memecah fibrinogen menjadi fibrin monomer dengan melepaskan fibrinopeptida A dan fibrinopeptida B (FPA dan FPB). Fibrin monomer akan mengalami polimerisasi membentuk fibrin polimer yang selanjutnya oleh pengaruh faktor XIII akan terjadi ikatan silang, sehingga terbentuk cross-linked fibrin. Kemudian plasmin akan memecah cross-linked fibrin yang akan menghasilkan DDimer.¹⁸

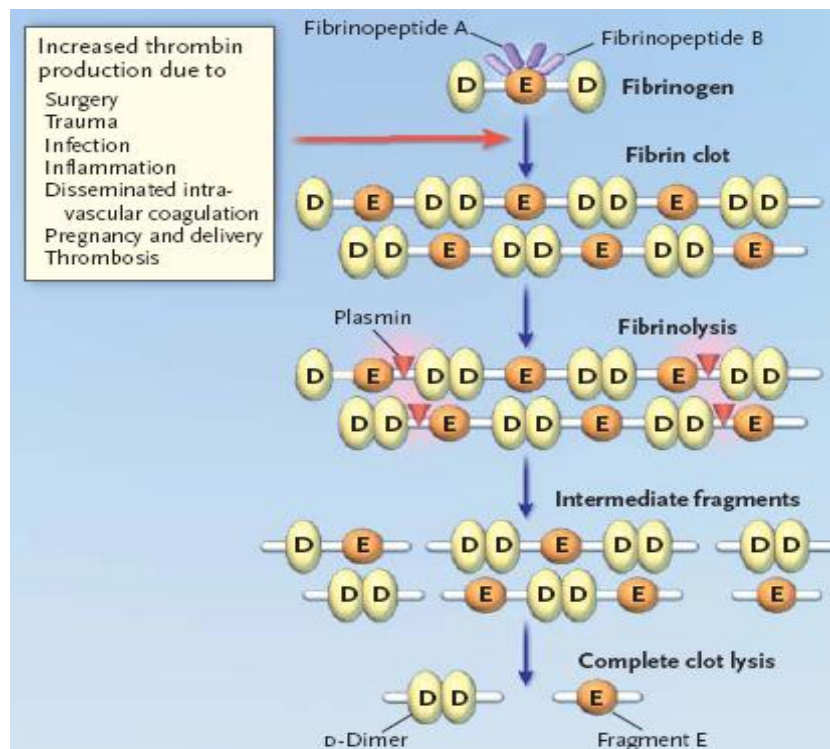


Gambar 6. Proses pembentukan d-dimer

Dikenal 3 langkah perubahan fibrinogen menjadi fibrin yaitu langkah enzimatik, polimerisasi dan stabilisasi.

1. Langkah enzimatik, melalui peranan trombin yang merubah fibrinogen menjadi fibrin yang larut, selanjutnya dipecah menjadi 2 fibrinopeptida A dan 2 fibrinopeptida B.
 2. Langkah polimerisasi yang pertama terjadi pelepasan fibrinopeptida A yang akan menyebabkan agregasi side to side kemudian dilepaskan fibrinopeptida B yang mengadakan kontak dengan unit-unit monomer dengan lebih kuat sehingga menghasilkan bekuan yang tidak stabil.
- Langkah stabilisasi terjadi pembentukan fibrin tidak larut yang stabil yang membutuhkan trombin, faktor XIIIa dan ion kalsium (Ca^{2+}). Trombin mengaktifkan faktor XIII yang kemudian berfungsi sebagai transaminidase sehingga ikatan silang (*cross-linked*) monomer fibrin yang berdekatan melalui pembentukan ikatan kovalen yang stabil (fibrin Mesh). Kedua rantai α dan γ terlibat dalam pembentukan bekuan fibrin yang stabil atau fibrin tidak larut.^{19,20} Fibrin cenderung menyerap plasminogen yang normal di jumpai dalam plasma. Sekali berada dalam fibrin, plasminogen berubah menjadi plasmin oleh adanya aktivator.¹⁸ Plasmin merupakan enzim fibrinolitik utama yang mampu memecah baik fibrinogen maupun fibrin untuk menghasilkan bermacam macam produk degenerasi fibrinogen / fibrin FDP. Bila plasmin melisis fibrin yang tidak larut, maka akan terbentuk produk fibrin stabil yang spesifik yaitu D-Dimer.²⁰ Dengan

kata lain adanya D-Dimer ini karena ikatan cross link tidak dapat dipecah oleh plasmin. Jadi kalau terbentuk D-Dimer berarti yang di pecah oleh plasmin adalah cross linked fibrin yang merupakan hasil kerja thrombin (Gambar.7).



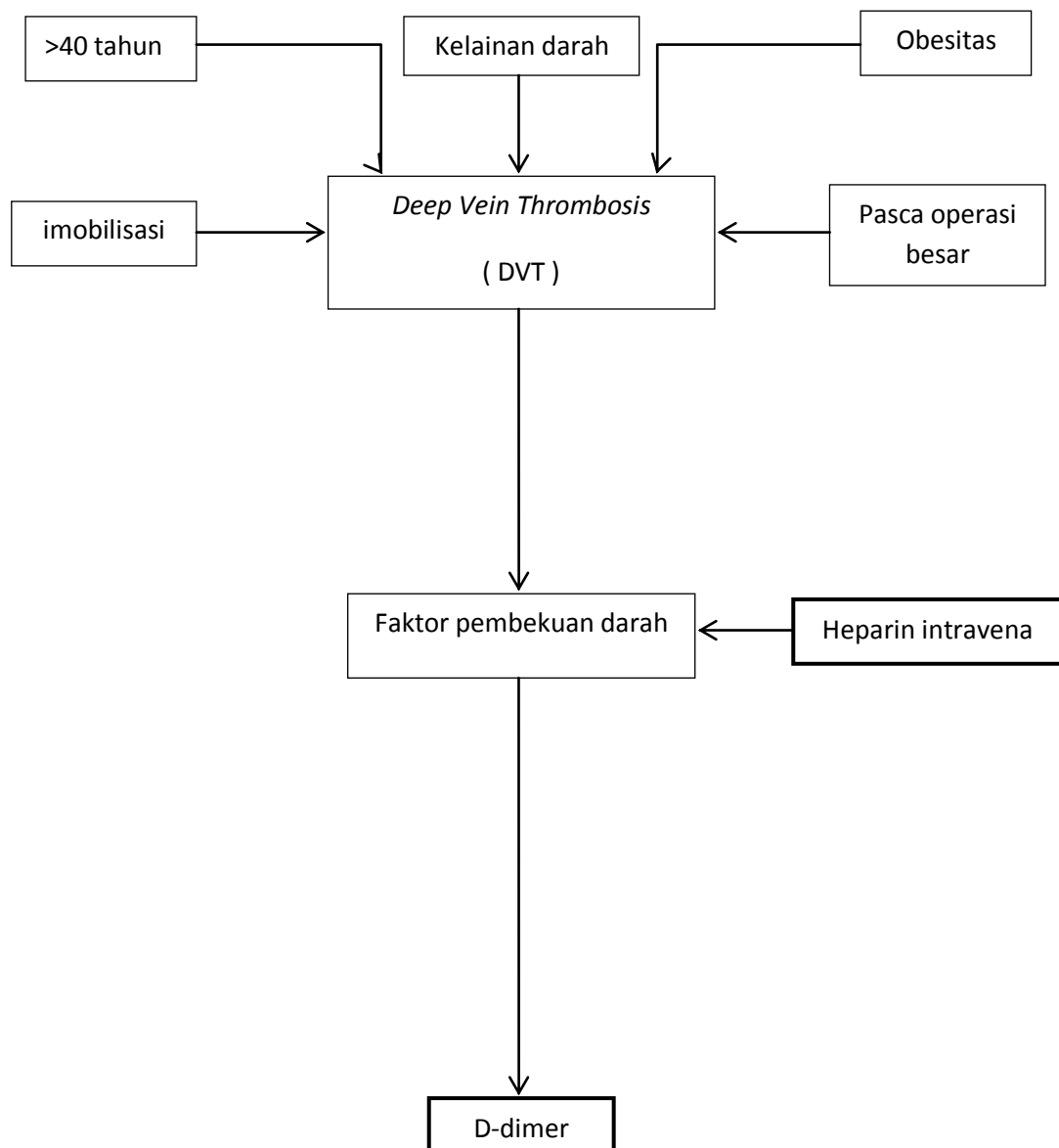
Gambar 7. Degradasi bekuan fibrin.

Trombin terbentuk jika koagulasi teraktivasi. Dengan demikian adanya D-Dimer menunjukkan telah terjadi aktivasi koagulasi.²¹ D-Dimer ini telah di stabilkan oleh faktor XIII dimana factor ini menyebabkan ikatan silang. Satu elemen-E ke dua elemen-D dalam plasmin tidak lagi dapat memecah ikatan tersebut lebih lanjut. Peningkatan D-Dimer dapat di jumpai pada berbagai keadaan antara lain *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)*,²⁰ *Deep Vein Thrombosis (DVT)*²², dan terapi trombolitik

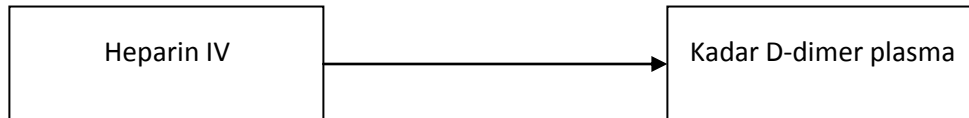
BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka konsep



3.3 Hipotesis

Pemberian Heparin intavena sebagai profilaksis DVT dapat menurunkan kadar d-dimer plasma.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Ruang Lingkup, Waktu dan Tempat Penelitian

- Ruang lingkup keilmuan : Anestesiologi, Farmakologi dan Hematologi
- Ruang lingkup tempat : ICU Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi
Semarang
- Ruang lingkup waktu : Penelitian berlangsung selama 4-8 minggu.

4.2. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain eksperimental. Bentuk rancangan penelitian yang digunakan adalah *pre test* dan *post test one group design*. Dalam penelitian ini, pengukuran atau observasi dilakukan di awal dan setelah perlakuan.

4.3. Variabel Penelitian

4.3.1. Variabel bebas

Pemberian heparin intravena.

4.3.2. Variabel tergantung

Kadar d-dimer plasma.

4.3.3. Definisi Operasional

1. Pemberian heparin intravena

Heparin 1cc diencerkan dengan NaCl 0,9% menjadi 20cc, diberikan dengan menggunakan *syringe pump* 500 unit/jam.

Skala : Nominal

2. D-dimer plasma

Berupa variabel tergantung dengan skala numerik yang menunjukkan konsentrasi d-dimer dalam plasma yang diukur pada 1 jam sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena dengan menggunakan *Coagulometer Sysmex 1500* pada Laboratorium Patologi Klinik RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

Skala : Numerik

4.4. Populasi dan Sampel Penelitian

4.4.1. Populasi Penelitian

- Populasi Target : Semua pasien di ICU RSUP. Dr. Kariadi Semarang
- Populasi Terjangkau : Semua pasien yang memiliki resiko DVT di ICU RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

4.4.2. Sampel Penelitian

Semua pasien yang mendapat terapi heparin intravena sebagai prophilaksis DVT di ICU RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

4.4.3. Kriteria Inklusi

- Usia >14 tahun
- Mempunyai risiko DVT
- Bersedia ikut dalam penelitian

4.4.4. Kriteria Eksklusi

- Minum obat antikoagulan/KB
- Riwayat DVT/PE
- Keganasan
- Riwayat Stroke
- Hamil/menyusui
- Kegemukan
- Penyakit jantung
- Trombositopenia

4.4.5. Besar Sampel Penelitian

Besar sampel penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus besar sampel penelitian parametrik satu kelompok berpasangan, yaitu :

$$N = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)Sd}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

N = jumlah sampel

Sd = perkiraan simpang baku = 2565 (*clinical judgement*)

α = tingkat kesalahan α (tingkat kesalahan tipe 1) = 5%, maka $Z\alpha = 1,64$

β = tingkat kesalahan β (tingkat kesalahan tipe 2) = 10%, maka $Z\beta = 1,282$ (power 90%)

($X_1 - X_0$) = perbedaan klinis yang diinginkan = 2364 (*clinical judgement*)

Hasil perhitungan di atas didapatkan jumlah sampel sebanyak 10 orang. Mengingat keterbatasan waktu dan jumlah populasi, maka pemilihan sampel dilakukan dengan cara *consecutive*, dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi.

4.5. Bahan dan Alat Penelitian

4.5.1. Bahan dan Alat untuk pengambilan sampel sebelum perlakuan

1. Sduit 10 cc
2. Tabung *vacutainer*
3. Sodium sitrat

4.5.2. Bahan dan Alat selama perlakuan

1. Mesin *syringe pump*
2. Sduit 20 cc
3. NaCl 0,9%
4. *Extension infus*
5. *Three way infus*
6. Heparin IV 500 unit/jam

4.5.3. Bahan dan Alat untuk pengambilan sampel setelah perlakuan

1. Sduit 10 cc
2. Tabung *vacutainer*
3. Sodium sitrat

4.5.4. Bahan dan Alat untuk persiapan sampel

1. Alat *centrifuge* darah (alat pemusing)

4.5.5. Bahan dan Alat untuk prosedur pemeriksaan d-dimer plasma

1. Supernatan plasma
2. *coagulometer sysmex 1500*.

4.6. Cara Kerja

4.6.1. Cara Kerja Pemberian Heparin Intravena

- Pasien di beritahu akan dilakukan pemasangan infuse tambahan untuk pemberian obat menggunakan mesin
- Dilakukan pengenceran heparin menggunakan NaCl 0,9% dalam spuit 20cc
- Memasang *extention tube* pada spuit 20cc berisi pengenceran heparin
- Memasang spuit pada mesin *Syringe pump*
- Menghubungkan *extention tube* dengan *three way tube* dan di hubungkan dengan jalur infuse

4.6.2. Cara Kerja Pemeriksaan Sampel D-dimer

- Sampel darah diambil 1 jam sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena.
- Sampel darah dimasukkan kedalam *vacutainer* yang mengandung sodium sitrat 9:1.

- Sampel dikirim kebagian Laboratorium Patologi Klinik RSUP. Dr. Kariadi Semarang dan dilakukan *sentrifugasi* dengan kecepatan 3000 rpm untuk mengambil supernatan plasma.
- Supernatan plasma diperiksa dengan menggunakan *coagulometer sysmex* 1500.

4.7. Prosedur dan Etika Penelitian

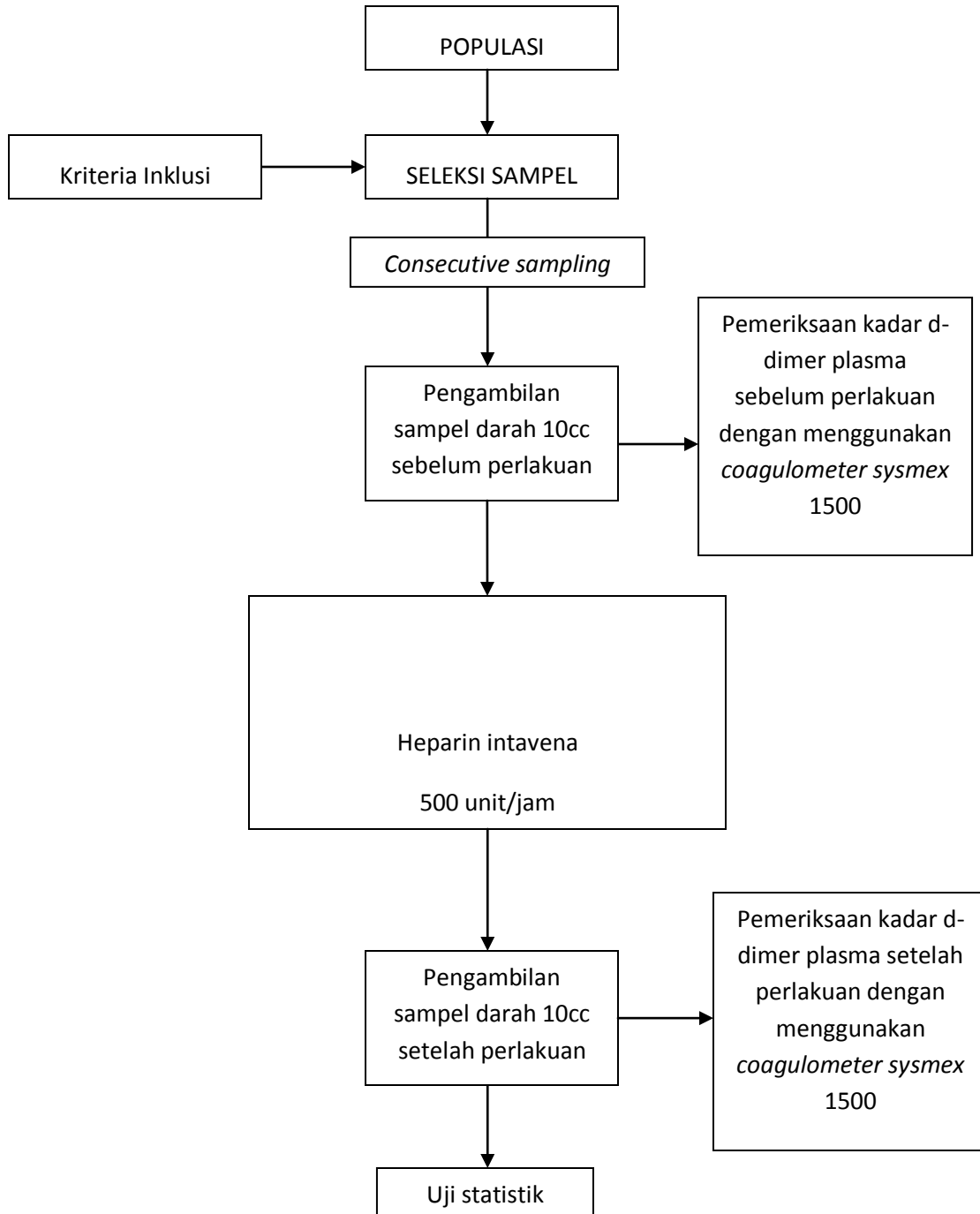
4.7.1. Jenis Data

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini diambil bersama residen anastesi dr. Sigit Kusdaryono yang melakukan penelitian di ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang, karena peneliti belum diperbolehkan melakukan aktifitas klinik secara mandiri.

4.7.2. Etika Penelitian

Sebelumnya penderita atau keluarga mendapatkan penjelasan tentang prosedur yang akan di jalani serta menyatakan secara tertulis kesediaanya dalam lembar *informed consent*. Pemberian heparin akan dipantau ketat sehingga tidak akan memberikan dampak buruk bagi pasien.

4.8. Alur Penelitian



4.9. Analisis Data

Data yang terkumpul telah diedit, dikoding, dan di *entry* ke dalam file komputer serta dilakukan *cleaning* data. Dilakukan uji normalitas kadar d-dimer sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena dengan menggunakan uji *saphiro wilk* karena jumlah sampel 10 pasien ($n < 50$). Setelah didapatkan variabel penelitian yang normal ($p > 0,05$), dilanjutkan dengan melakukan uji *pair t-test*. Hasil statistik disajikan dalam bentuk tabel dan penghitungan statistika menggunakan SPSS.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

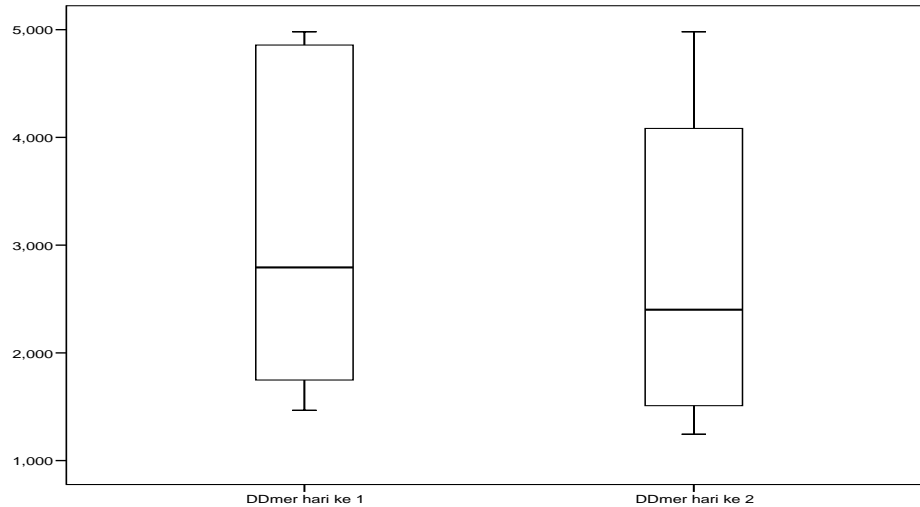
Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian heparin intravena terhadap kadar D-dimer pada 10 sampel penderita yang dirawat di ICU setelah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi tertentu.

Tabel 2. Karakteristik umum subyek pada masing-masing kelompok.

Umur	Frekuensi	%
20 – 29	3	30,0%
30 – 39	0	0,0%
40 – 49	2	20,0%
50 – 59	3	30,0%
60 – 69	1	10,0%
≥ 70	1	10,0%
Total	10	100%

Jenis kelamin	Frekuensi	%
Laki-laki	3	30,0%
Perempuan	7	70,0%
Total	10	100%

Kesepuluh pasien tersebut dihitung kadar D-dimer sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena. Kadar D-dimer sebelum dan sesudah perlakuan mengalami penurunan. Hasil selengkapnya disajikan dalam grafik dibawah ini.



Gambar 8. Grafik kadar D-dimer sebelum dan setelah pemberian heparin intravena.

Distribusi data dilakukan dengan melihat hasil uji *Saphiro-Wilk*, karena jumlah sampel ≤ 50 . Dari hasil yang ada dapat dilihat bahwa kadar D-dimer sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena menunjukkan nilai normal, dimana $p > 0,05$. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Uji normalitas kadar D-dimer sebelum dan sesudah pemberian Heparin intravena.

D-dimer	Shapiro-Wilk p
Pre	.051
Post	.169

Setelah didapat distribusi data yang normal, maka selanjutnya dilakukan uji analisis *Pair T-test*. Dari hasil uji analisis *Pair T-test* didapatkan hasil yang tidak bermakna ($p > 0,05$), hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Analisis kadar D-dimer sebelum dan sesudah pemberian Heparin intravena

Variabel	N	Rerata \pm SB	P*
D-dimer pre	10	3093,20 \pm 1492,47	0,403
D-dimer post	10	2885,60 \pm 1423,62	

* = Paired T-test

BAB 6

PEMBAHASAN

Thrombosis adalah suatu pembentukan bekuan darah (thrombus) di dalam pembuluh darah. Bekuan darah pada keadaan normal terbentuk untuk mencegah perdarahan. Thrombus adalah bekuan abnormal dalam pembuluh darah yang terbentuk walaupun tidak ada kebocoran. Thrombus merupakan massa seluler yang menjadi satu oleh jaringan fibrin.^{10,11}

Deep Vein Thrombosis (DVT) merupakan pembentukan bekuan darah pada lumen vena dalam (*deep vein*) yang diikuti oleh reaksi inflamasi dinding pembuluh darah dan jaringan perivena.²³ DVT dibagi menjadi 2 tipe yaitu tipe sentral (*iliac DVT* dan *femoral DVT*) dan tipe perifer (DVT pada vena popliteal dan daerah distal). DVT banyak terjadi pada orang-orang yang berusia >40 tahun,¹² hal ini bisa dilihat dari data pada penelitian ini dimana pasien-pasien yang berusia >40 tahun berjumlah 7 pasien dan <30 tahun berjumlah 3 pasien.

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.

Marder (1983) menemukan skema pemecahan fibrin dimana fibrinogen diubah menjadi fragmen X dengan memindah ikatan C-terminal pada 42 asam amino

di rantai β , yang selanjutnya terpecah dan membentuk fragmen Y, fragmen D dan fragmen E. Ikatan dimer antara satu fragmen E dan dua fragmen D inilah yang selanjutnya dikenal dengan nama D-dimer.^{24,25} Tes D-dimer ini sangat penting dalam menentukan pasien yang dicurigai mengalami thrombosis, kadar D-dimer yang meningkat lebih dari nilai rujukan dapat dicurigai adanya thrombosis.

Heparin intravena yang pada penelitian ini dinyatakan secara tidak bermakna $p = 0.403$ ($p > 0,05$) menurunkan kadar D-dimer plasma berarti sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya.²⁶

Pada penelitian ini sampel yang diambil adalah pasien yang mendapat terapi heparin intravena sebagai profilaksis DVT yang ada di ICU RSUP. Dr. Kariadi Semarang dengan melihat kadar D-dimer plasma, hal ini berbeda dengan penelitian-penelitian yang sudah ada dimana pada penelitian yang dilakukan oleh Clayton JK, dkk dan Crandon AJ, dkk pada pasien postoperasi ginekologi didapatkan hasil bahwa pemberian heparin dapat mengurangi insidensi DVT dilihat dari semua aspek pembekuan darah termasuk D-dimer plasma.^{27,28}

Penelitian ini selain melihat perbedaan respon pemberian heparin intravena terhadap kadar D-dimer plasma juga dapat dijadikan pertimbangan tambahan dalam memilih obat antikoagulan terutama pada pasien-pasien yang berisiko DVT.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

Terjadi kecenderungan penurunan dari kadar D-dimer plasma setelah pemberian heparin intravena.

7.2 Saran

1. Heparin intravena dapat digunakan sebagai prophilaksis DVT dinilai dari parameter kadar D-dimer.
2. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian heparin intravena terhadap kadar D-dimer plasma.

DAFTAR PUSTAKA

1. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 (Sep);126(3 Suppl):338S–400S.
2. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson Jr FA, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001 (Jan);119(1 Suppl):132S–75S.
3. Hirsh J, Bates SM. Prognosis in acute pulmonary embolism. *Lancet* 1999;353:1375-6.
4. Prandoni P, Lensing AWA, Prins M. Long-term outcomes after deep venous thrombosis of the lower extremities. *Vasc Med* 1998;3:57-60.
5. Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:561-81.
6. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
7. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:17-26.
8. Hirsh J, Lee A (2002). How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood*, 99:3102-3110
9. Adam S, Key N, Greenberg C (2009). D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*, 113:2878-87
10. Heit JA, Silverstein , Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999 (Mar8);159(5):445–53.

11. Morgan MA, Iyengar TD, Napiorkowski BE, Rubin SC, Mikuta JJ. The clinical course of deep vein thrombosis in patients with gynecologic cancer. *GynecolOncol* 2002 (Jan);84(1):67–71.
12. Agnelli G, Caprini J.A. The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options. *J SurgOncol* 2007;96:265-272.
13. Bombeli T, Spahn D.R. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thrombo embolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004; 93: 275-87.
14. Peterson D, Harward S, Lawson J.H. Anticoagulation strategies for venous thrombo embolism. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2009; 21;125.
15. Rani AA, Soegondo, Nazir AU et al. Panduan Pelayanan Medik Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. Jakarta :Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia;2006.
16. Obat anti anemia defisiensi. Available from URL : <http://www.scribd.com/doc/46065522/44/HEPARIN>
17. LisyaniBS D-dimer sebagai parameter tambahan untuk trombosis, fibrinolysis dan penyakit jantung. Dalam: MI Tjahjati, Banundari RH, Lily V, Ima AL eds. Seminar petanda penyakit kardiovaskular sebagai point care test Semarang 6 Mei 2006 : Semarang Badan Penerbit Undip; 2006.p.6-10
18. Springhouse. Coronary artery disease. Cited 2008 Oct 09. Available from URL : <http://www.wrongdiagnosis.com/c/coronary heart disease/book-diseases-7a.htm>
19. Jobe MI. Mechanisms of coagulation and fibrinolysis. In: Martin EAS, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA, eds. *Clinical Hematology: Principles, procedures, correlations*, 2nded. New York : Lippincott Co; 1998.p.612-3
20. Greenberg CS, Orthner CL. Blood coagulation and fibrinolysis. In: Lee GR, Foerster J, Lukins J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Winthrobe's Clinical Hematology* 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkin; 1999.p.684-764

21. Hardjoeno. Use of cardiac markers, in the diagnosis and management of acute coronary syndrome. Dalam: kumpulan naskah PIT Nasional V PDS Patklin, Semarang 1-3 Nopember 2006. Semarang : Departemen Patologi Klinik FK Undip ; 2006: 10-13
22. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kaeron C, Dreyer J, Dovacs G, Mitchell M, Lawandowski B. Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35.
23. Wakefield T, Khorana A (2009). New insights into cancer-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28:387-91
24. Wintrobe MM, Greer JP, Foerster J, Lukens JN. Clinical hematology. 11th ed. Vol. 1. Baltimore, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p.722-32.
25. Yang Z, Spraggon G, Pandi L. Crystal structure of fragment D from lamprey fibrinogen complexed with the peptide Gly-His-Arg-Pro-amide. *Biochemistry*. 2002;41:10218–24.
26. Burns ER, Goldberg SN, and Wenz B, "Paradoxical Effect of Multiple Mild Coagulation Factor Deficiencies on the Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time," *Am J Clin Pathol*, 1993, 100(2):94-8
27. Clayton JK, Anderson JA, McNicol GP. Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis. *Br Med J* 1976;ii:910-2.
28. Crandon AJ, Peel KR, Anderson JA, Thompson V, McNicol GP. Postoperative deep vein thrombosis: identifying high-risk patients. *Br Med J* 1980;281:5278.

LAMPIRAN

Case Processing Summary

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

Descriptives

			Statistic	Std. Error
DDmer hari ke 1	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
	DDmer hari ke 2	Mean		2885.60
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

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
DDmer hari ke 1	.196	10	.200(*)	.845	10	.051
DDmer hari ke 2	.182	10	.200(*)	.890	10	.169

* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Paired Samples Statistics

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

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	DDmer hari ke 1 & DDmer hari ke 2	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 1 - DDmer hari ke 2	207.600	748.544	236.710	-327.876	743.076	.877	9	.403