



UNIVERSITAS
INDONESIA

Veritas, Probitas, Iustitia
— EST. 1849 —

TROMBOSIS VENA DALAM

Deep Vein Thrombosis (DVT)

Narator:

dr. Elizabeth Budiani

Narasumber:

Dr. dr. Ikhwan Rinaldi, Sp.PD-KHOM, M. Epid

Modul Hematologi-Onkologi

2019

Tujuan Pembelajaran

- Memahami definisi, epidemiologi, faktor risiko, dan patogenesis trombosis vena dalam
- Memahami prinsip pendekatan diagnosis pasien dengan trombosis vena dalam
- Memahami prinsip tatalaksana pasien dengan trombosis vena dalam



Daftar Isi

Definisi

Epidemiologi

Patogenesis

Faktor Risiko

Diagnosis

Tatalaksana

Komplikasi



DEFINISI

Definisi

Trombosis Vena Dalam (DVT)

*Trombosis yang terjadi pada vena dalam, lokasi tersering pada **ekstremitas bawah***

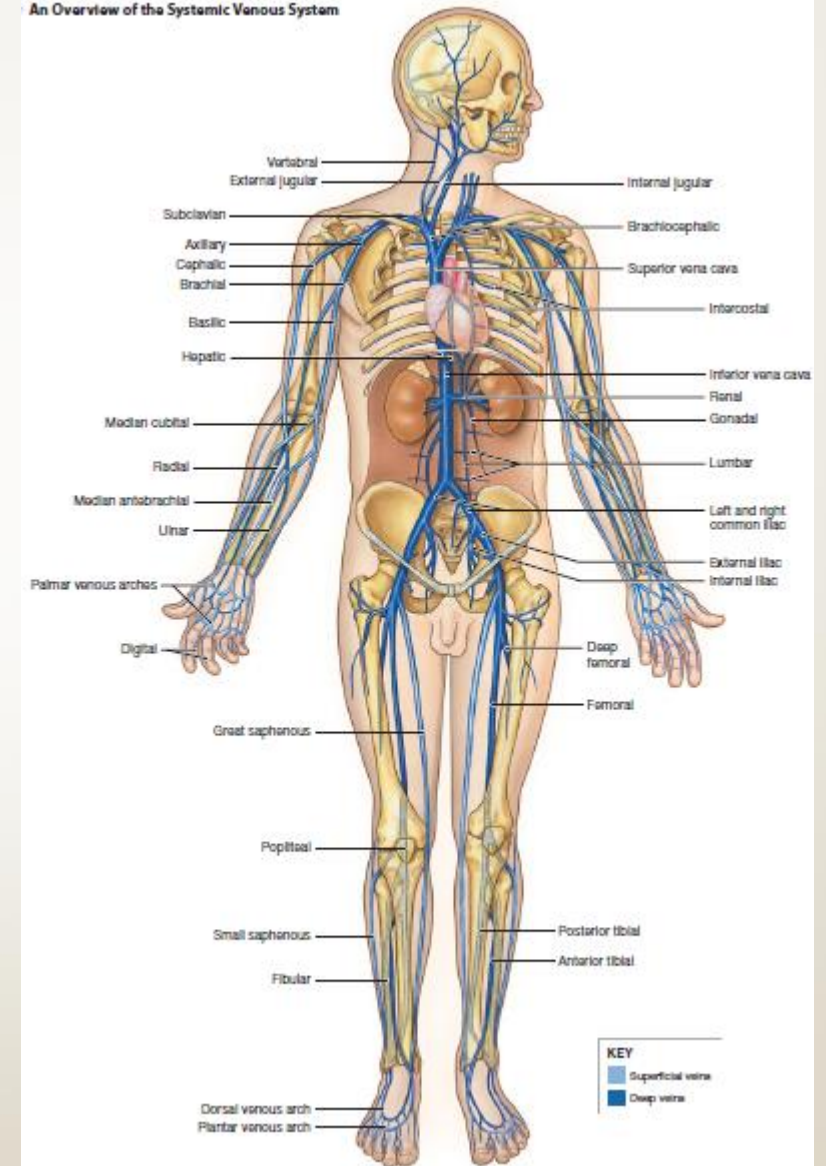
Proksimal

@ Vena femoral, poplitea, illiac
Akibat kondisi **kronik**

Distal

@ Area bawah lutut
Akibat kondisi **transien**

An Overview of the Systemic Venous System



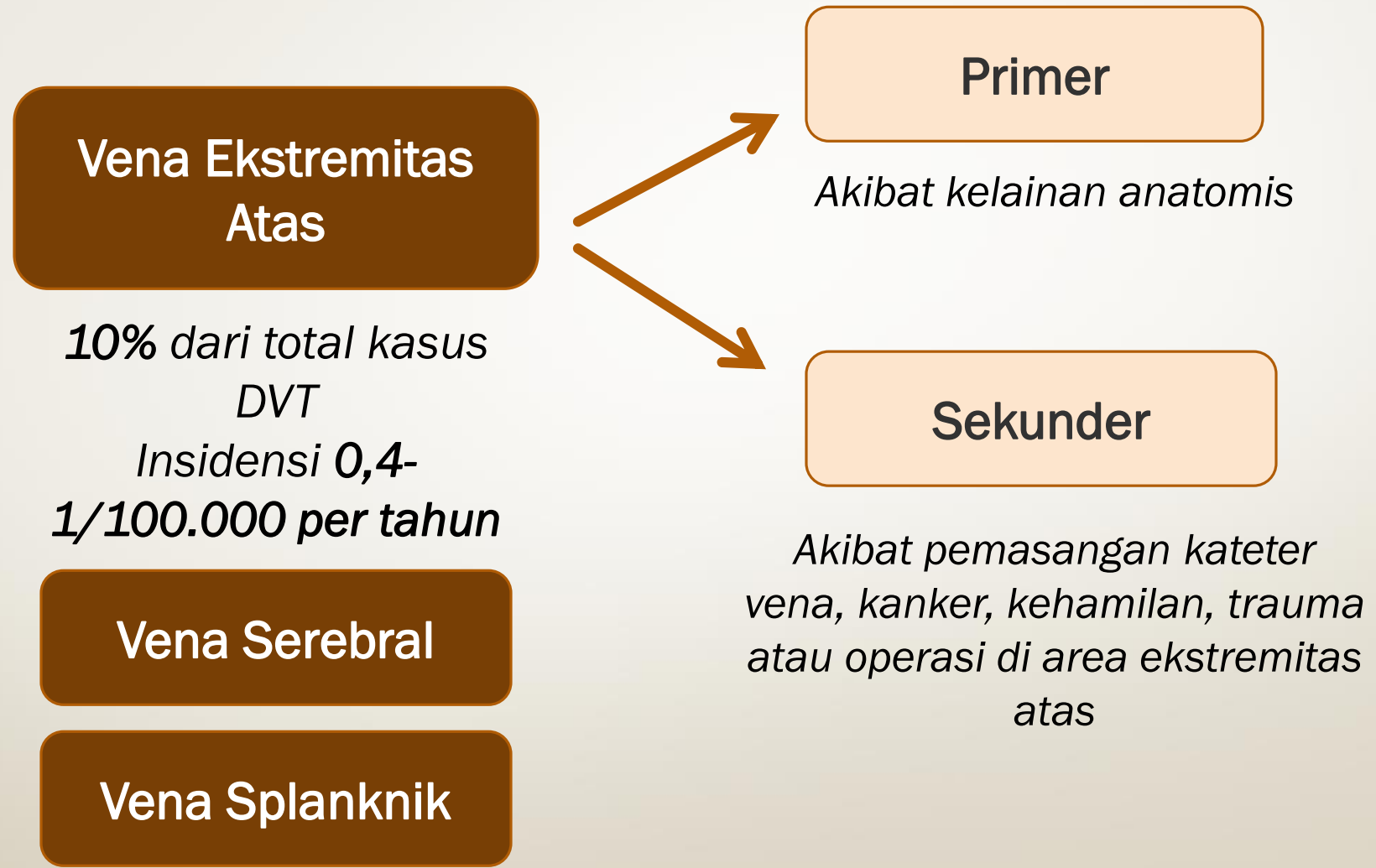
Sumber Gambar : Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB. Human anatomy. 7th ed. Boston: Benjamin Cummings; 2012

Sumber:

1/ Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns L, et al. Williams Hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2016.

2. Mazzolai L, Aboyans V, Agno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208-18

DVT pada Lokasi Lain



Sumber:

2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208-18



EPIDEMIOLOGI

Epidemiologi

2/3 kasus
tromboemboli vena
: DVT

80% kasus DVT:
DVT proksimal

Insidensi DVT : 70-
140/100.000 per
tahun

25-50% pasien DVT
episode pertama
tidak ditemukan
faktor predisposisi

Mortalitas jangka
pendek DVT tanpa
emboli paru : 2-5%

Rekurensi tinggi,
terutama dalam 6
bulan pertama

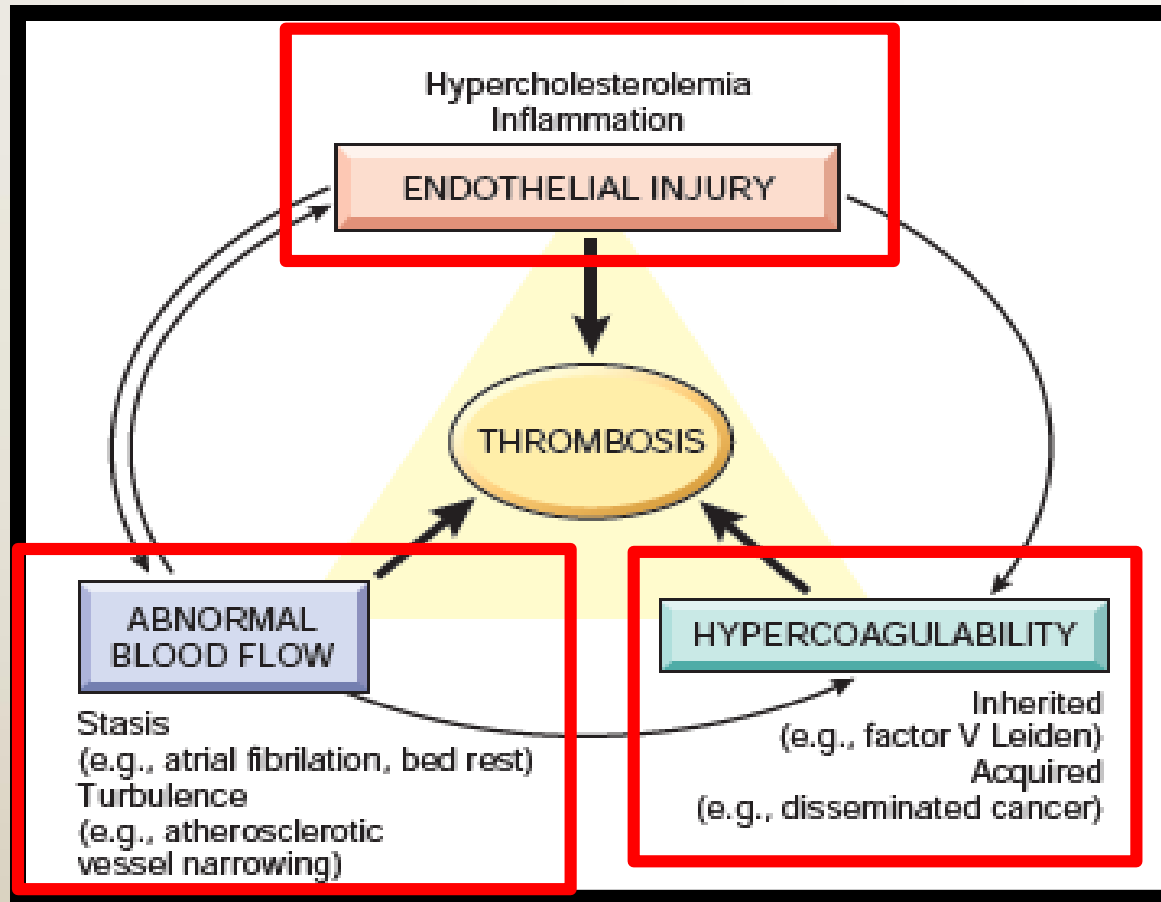
Sumber:

2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208-18



PATOGENESIS

Patogenesis



TRIAS VIRCHOW

Stimulus

Hiper-koagulabilitas

Aliran darah abnormal

Kerusakan endotel

Protektif

Enzim fibrinolitik

Eliminasi oleh fagosit & liver

Inaktivasi oleh inhibitor

Sumber:

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns L, et al. Williams Hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2016.

3. Kumar V, Abbas A, editors. Hemodynamic disorders, thromboembolic disease and shock. In: Robbins and Cotrans Pathologic Basis of Disease. Elsevier; 2015. p. 113–35.



FAKTOR RISIKO

Faktor Risiko (1)

HEREDITER

- Mutasi faktor V Leiden
- Varian protrombin G20210A
- Defisiensi protein C
- Defisiensi antitrombin
- Defisiensi protein S
- Disfibrinogenemia
- Golongan darah non O
- Riwayat DVT tanpa pencetus pada keluarga

MUTASI FAKTOR V LEIDEN

Penyebab hereditas **tersering**, insidensi 20-40%. Terjadi polimorfisme gen faktor V sehingga faktor V lebih sulit bereaksi dengan protein C aktif untuk menghambat proses trombosis.

VARIAN PROTROMBIN G20210A

Variasi gen protrombin, 2-3% dari populasi, terkait dengan peningkatan kadar protrombin plasma dan 5x peningkatan risiko trombosis.

DEFISIENSI ANTITROMBIN

Diturunkan secara autosomal dominan. Ditandai dengan trombosis vena berulang pada usia dewasa muda

DEFISIENSI PROTEIN C ATAU PROTEIN S

Diturunkan secara autosomal dominan. Gejala khas berupa nekrosis kulit pada terapi dengan warfarin

Sumber:

4. Hoffbrand A, Moss P. Hoffbrand's Essential Hematology. 7th Editio. Sussex: Wiley Blackwell; 2016

Faktor Risiko (2)

HEREDITER

- Mutasi faktor V Leiden
- Varian protrombin G20210A
- Defisiensi protein C
- Defisiensi antitrombin
- Defisiensi protein S
- Disfibrinogenemia
- Golongan darah non O
- Riwayat DVT tanpa pencetus pada keluarga

DISFIBRINOGENEMIA

Biasanya asimtomatik atau memiliki gejala perdarahan hebat. Jarang menyebabkan trombosis

GOLONGAN DARAH NON-O

Golongan darah non O memiliki kadar faktor von Willebrand dan faktor VIII serum yang lebih tinggi dibanding golongan darah O sehingga meningkatkan risiko trombus atau emboli vena

Sumber:

4. Hoffbrand A, Moss P. Hoffbrand's Essential Hematology. 7th Editio. Sussex: Wiley Blackwell; 2016

Faktor Risiko (3)

HEREDITER atau DIDAPAT

- Peningkatan kadar faktor VIII plasma
- Peningkatan kadar fibrinogen plasma
- Peningkatan kadar homosistein plasma

HIPERHOMOSISTEINEMIA

-Homosistein : berasal dari metionin yang diperoleh dari makanan, dieliminasi dengan proses remetilasi menjadi metionin atau diubah menjadi sistein dengan jalur trans-sulfurasi.

-**Herediter** : defisiensi atau defek enzim yang berperan dalam proses eliminasi homosistein

-**Didapat** : defisiensi vitamin B6, obat, kerusakan ginjal, merokok

Sumber:

4. Hoffbrand A, Moss P. Hoffbrand's Essential Hematology. 7th Editio. Sussex: Wiley Blackwell; 2016

Faktor Risiko (4)

DIDAPAT

- Operasi
- Trauma mayor
- Keganasan
- Pasien rawat inap akibat penyakit akut (gagal jantung/napas, infeksi, IBD)
- Lupus antikoagulan
- Terapi hormon estrogen
- Trombositopenia yang diinduksi heparin
- Hamil/postpartum
- Penyakit mieloproliferatif

HOSPITAL-ACQUIRED THROMBOSIS

Didefinisikan sebagai trombosis yang terjadi dalam 90 hari pasca perawatan di rumah sakit, menyumbang 50% dari kasus tromboemboli vena. Pemberian tromboprolifaksis dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan risiko sangat tinggi.

PASCA OPERASI

Mayoritas terjadi pada pasien obesitas, usia lanjut, pasien yang menjalani bedah mayor regio abdomen atau panggul, serta dengan riwayat trombosis vena di keluarga.

KEGANASAN & PENYAKIT MYELOPROLIFERATIF

Seluruh jenis kanker dan penyakit mieloproliferatif secara umum meningkatkan risiko trombosis vena, khususnya kanker ovarium, otak, dan pankreas. Tumor mensekresi *tissue factor* dan prokoagulan yang mengaktivasi faktor X.

Sumber:

4. Hoffbrand A, Moss P. Hoffbrand's Essential Hematology. 7th Editio. Sussex: Wiley Blackwell; 2016

Faktor Risiko (5)

DIDAPAT

- Operasi
- Trauma mayor
- Keganasan
- Pasien rawat inap akibat penyakit akut (gagal jantung/napas, infeksi, IBD)
- Lupus antikoagulan
- Terapi hormon estrogen
- Trombositopenia yang diinduksi heparin
- Hamil/postpartum
- Penyakit mieloproliferatif

STASIS VENA DAN IMOBILISASI

Terjadi pada pasien gagal jantung kongestif, infark miokard, varises vena, fibrilasi atrium, imobilisasi lama (misalnya pasca perjalanan udara jarak jauh), dan pasca operasi

SINDROM ANTIFOSFOLIPID

Ditandai adanya antifosfolipid antibodi, salah satunya lupus antikoagulan. Sindrom ini berasosiasi dengan peningkatan kejadian trombosis vena dan arteri

TERAPI HORMON ESTROGEN

Terapi estrogen, terutama dosis tinggi, berhubungan dengan peningkatan kadar faktor II, VII, VIII, IX, dan X serta penurunan kadar antitrombin dan *tissue plasminogen activator*

Sumber:

4. Hoffbrand A, Moss P. Hoffbrand's Essential Hematology. 7th Editio. Sussex: Wiley Blackwell; 2016

Faktor Risiko (6)

DIDAPAT

- Hiperviskositas, polisitemia
- Stroke
- Obstruksi pelvis
- Sindrom nefrotik
- Dehidrasi
- Varises vena
- Riwayat trombosis vena superfisial
- Usia
- Obesitas
- Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria
- Behcet's disease

KELAINAN HEMATOLOGI

- Polisitemia vera & trombositemia esensial → peningkatan viskositas, trombositosis, peningkatan respons trombosit → trombosis meningkat
- Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria : terkait peningkatan insidensi trombosis vena, terutama vena hepatik

RIWAYAT TROMBOSIS VENA SUPERFISIAL

Peningkatan risiko bila ada riwayat trombosis vena superfisial atau tromboflebitis

INFLAMASI

Inflammatory bowel disease, Behcet's disease, TB sistemik, SLE, DM → inflamasi → peningkatan faktor prokoagulan dan penurunan faktor antikoagulan

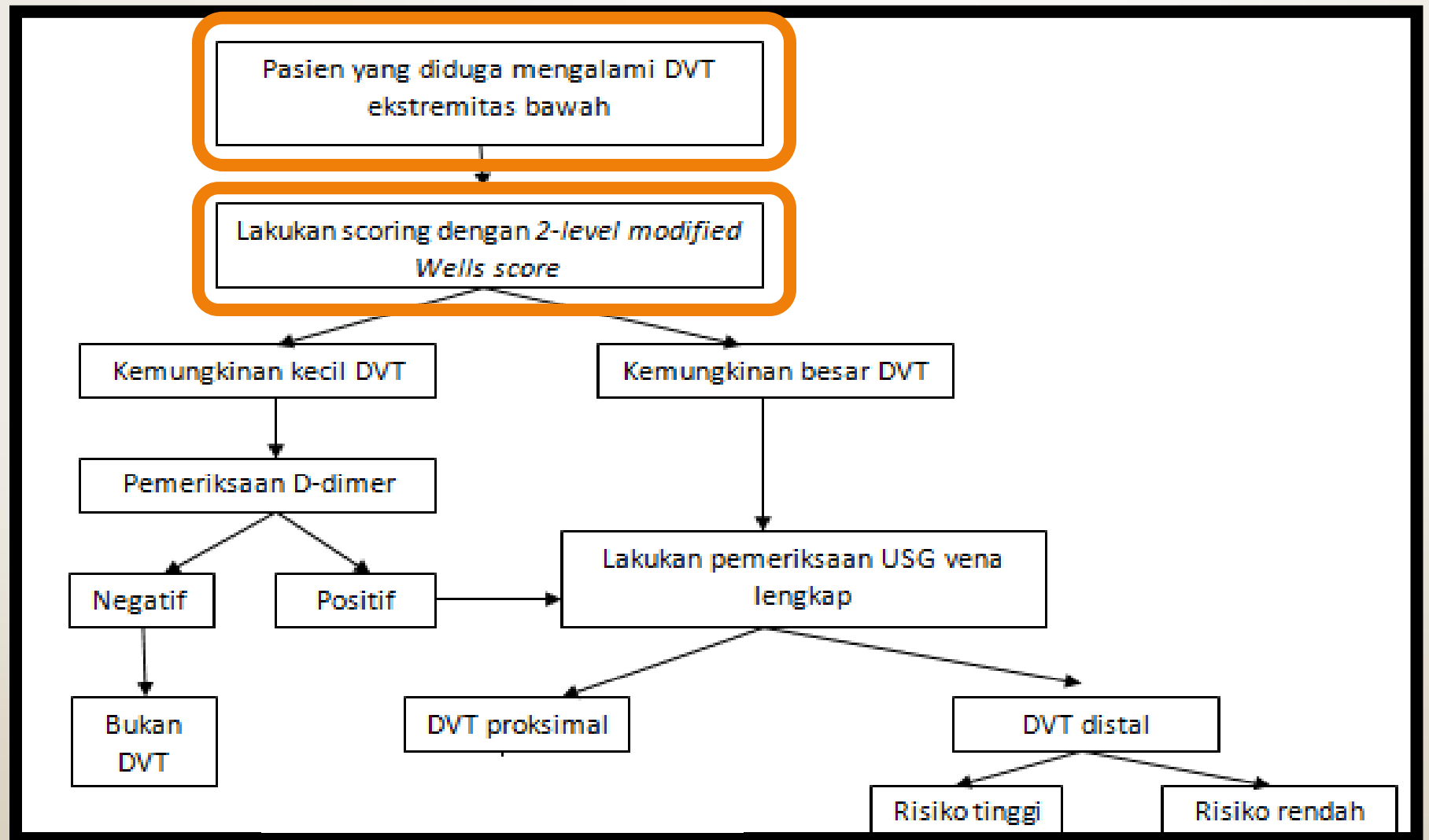
Sumber:

4. Hoffbrand A, Moss P. Hoffbrand's Essential Hematology. 7th Editio. Sussex: Wiley Blackwell; 2016



DIAGNOSIS

Algoritma Diagnosis



Sumber:

2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208-18

Diagnosis - Manifestasi Klinis

Nyeri tungkai
unilateral

Nyeri tekan

Edema pitting

Distensi vena

Vena yang
dapat
dipalpasi

Perubahan
warna
kulit/sianosis

Adanya vena
kolateral
superfisial

Tidak spesifik,
lanjutkan ke
skoring Wells

*Phlegmasia
cerulea dolens*



Sumber Gambar:
ebmedicine.net

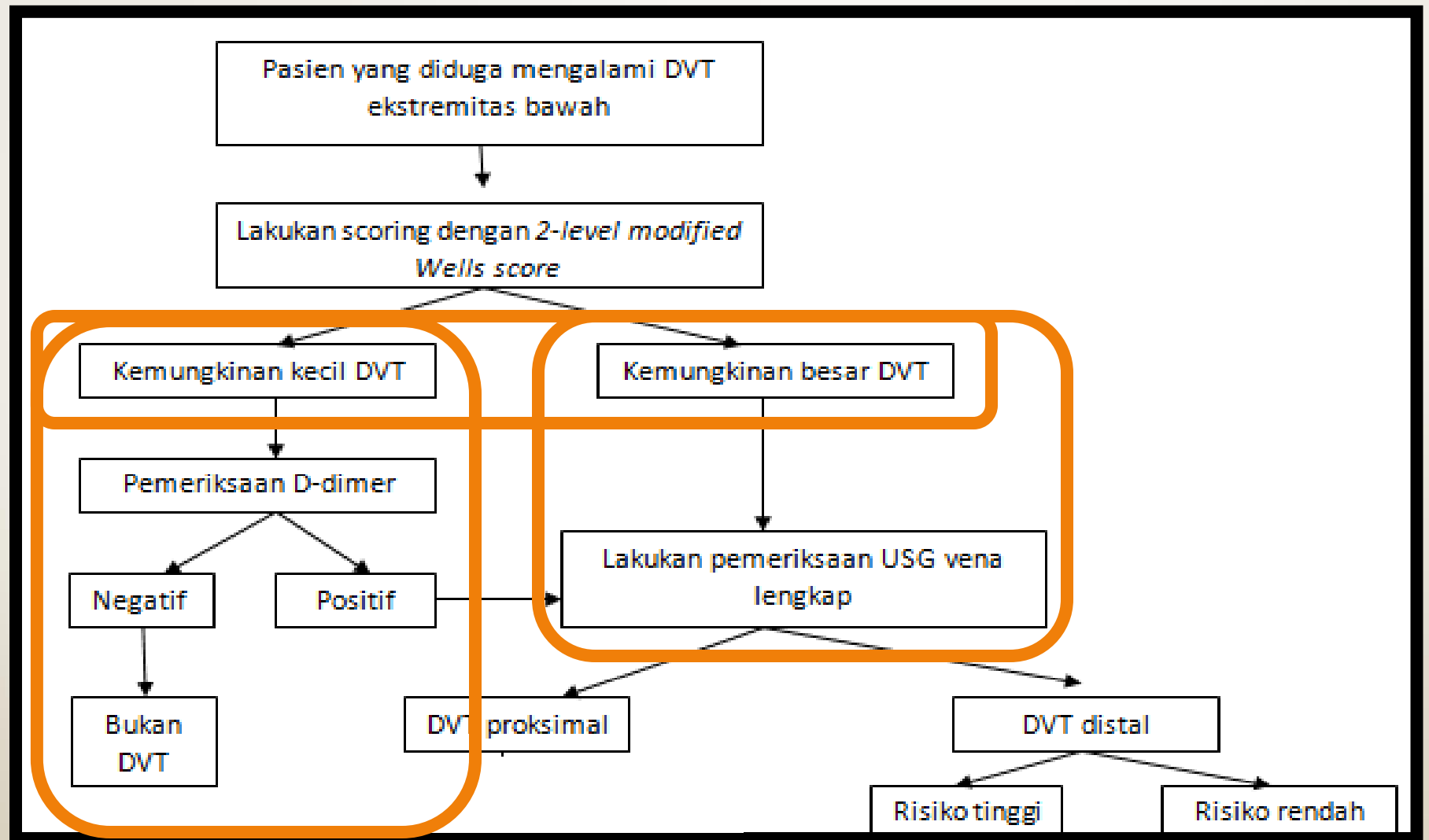
Sumber:

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns L, et al. Williams Hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2016.

Diagnosis – Skor Wells

Gejala klinis	Skor
Kanker aktif (dalam terapi atau dalam jangka waktu 6 bulan terakhir atau dalam terapi paliatif)	+1
Paralisis, paresis, atau adanya riwayat imobilisasi ekstremitas bawah dalam waktu dekat	+1
Terbaring di tempat tidur selama 3 hari atau lebih dalam waktu dekat, atau menjalani pembedahan mayor dalam 12 minggu terakhir yang membutuhkan anestesi lokal atau umum	+1
Nyeri tekan lokal di sekitar area perdarahan vena dalam	+1
Bengkak pada seluruh bagian tungkai	+1
Bengkak pada area betis setidaknya 3 cm lebih besar dibandingkan kaki kontralateral (diukur 10 cm di bawah tuberositas tibia)	+1
Edema pitting pada kaki yang bergejala	+1
Vena kolateral superfisial	+1
Riwayat DVT sebelumnya	+1
Adanya diagnosis lain yang masih mungkin selain DVT	-2
Interpretasi two-level Wells score:	
≤ 1 kemungkinan kecil DVT ≥ 2 kemungkinan besar DVT	

Algoritma Diagnosis



Sumber:

2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208-18

Diagnosis – Pemeriksaan Penunjang

LABORATORIUM

- **Kadar D-Dimer plasma (ELISA) :** meningkat pada DVT
 - diperiksa pada pasien dengan kemungkinan kecil DVT
 - hasil negatif → eksklusi DVT

RADIOLOGI

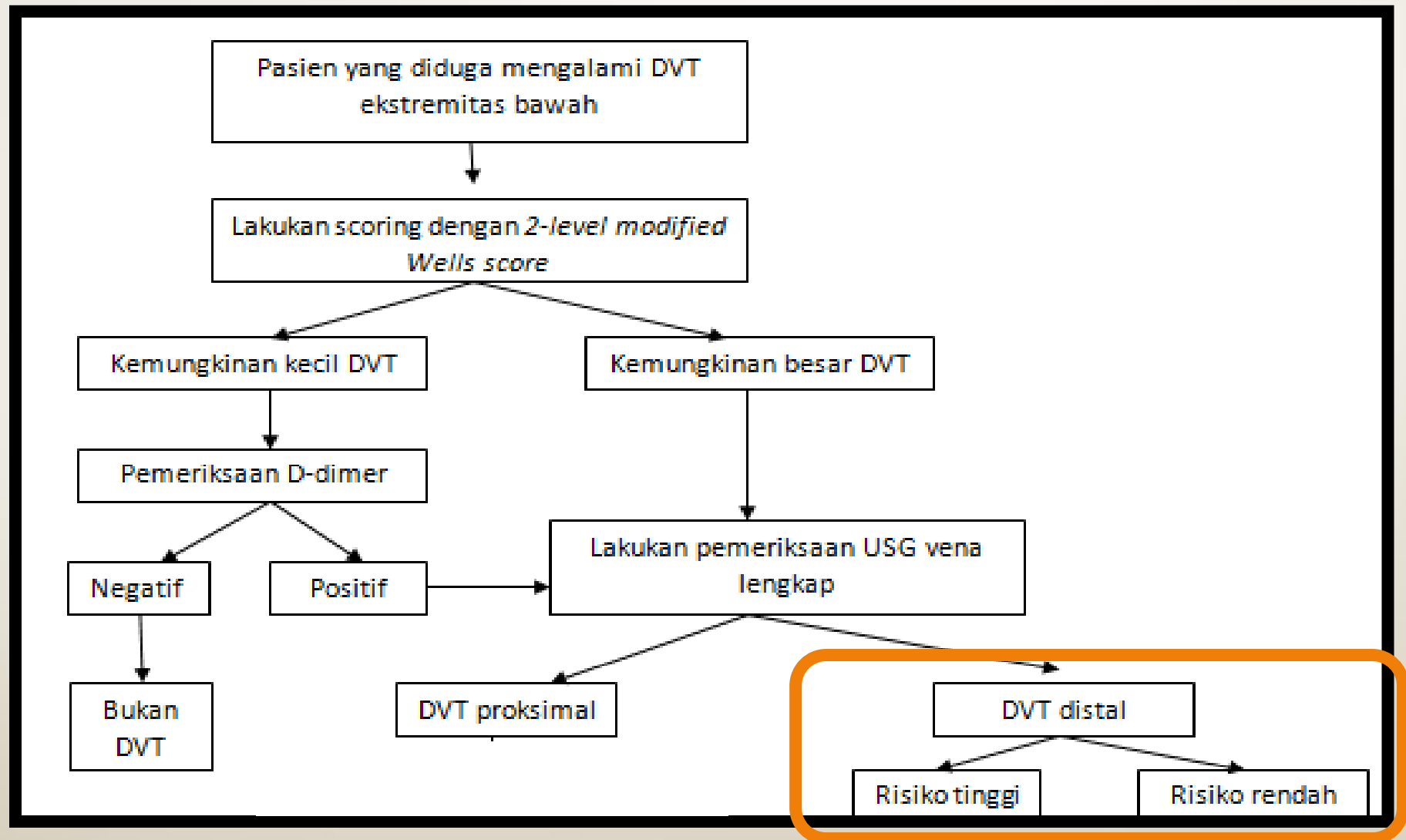
- **USG Vena**
 - Pemeriksaan diagnostik lini pertama untuk pasien dengan kemungkinan tinggi DVT (spesifisitas 93.8%)
 - Diagnosis DVT dan lokasinya :
 1. inkompresibilitas vena
 2. gambaran trombus dengan dilatasi vena
 3. spektrum dan aliran darah abnormal pada USG Doppler

Sumber:

2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208–18

4. Hoffbrand A, Moss P. Hoffbrand's Essential Hematology. 7th Editio. Susex: Wiley Blackwell; 2016

Algoritma Diagnosis



Sumber:

2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208-18

Diagnosis – Stratifikasi Risiko Pasien dengan DVT Distal

Risiko Tinggi	Risiko Rendah
Riwayat tromboemboli vena sebelumnya	DVT distal karena operasi atau faktor risiko transien lain
Laki-laki	
Usia >50 tahun	
Kanker	
DVT distal tanpa penyebab yang jelas	
DVT distal yang terjadi karena imobilisasi persisten	DVT distal yang terjadi akibat menggunakan kontrasepsi atau terapi hormon
DVT distal yang melibatkan trifurkasi poplitea	
DVT distal yang melibatkan >1 vena tungkai	
DVT distal pada kedua tungkai	
Adanya penyakit predisposisi	
Adanya gangguan trombofilik	

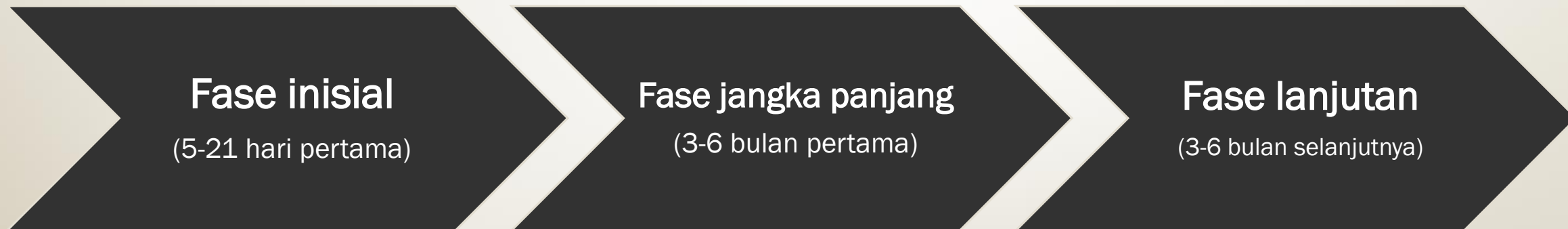
Sumber:

2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208–18



TATA LAKSANA

Tatalaksana - Farmakologi



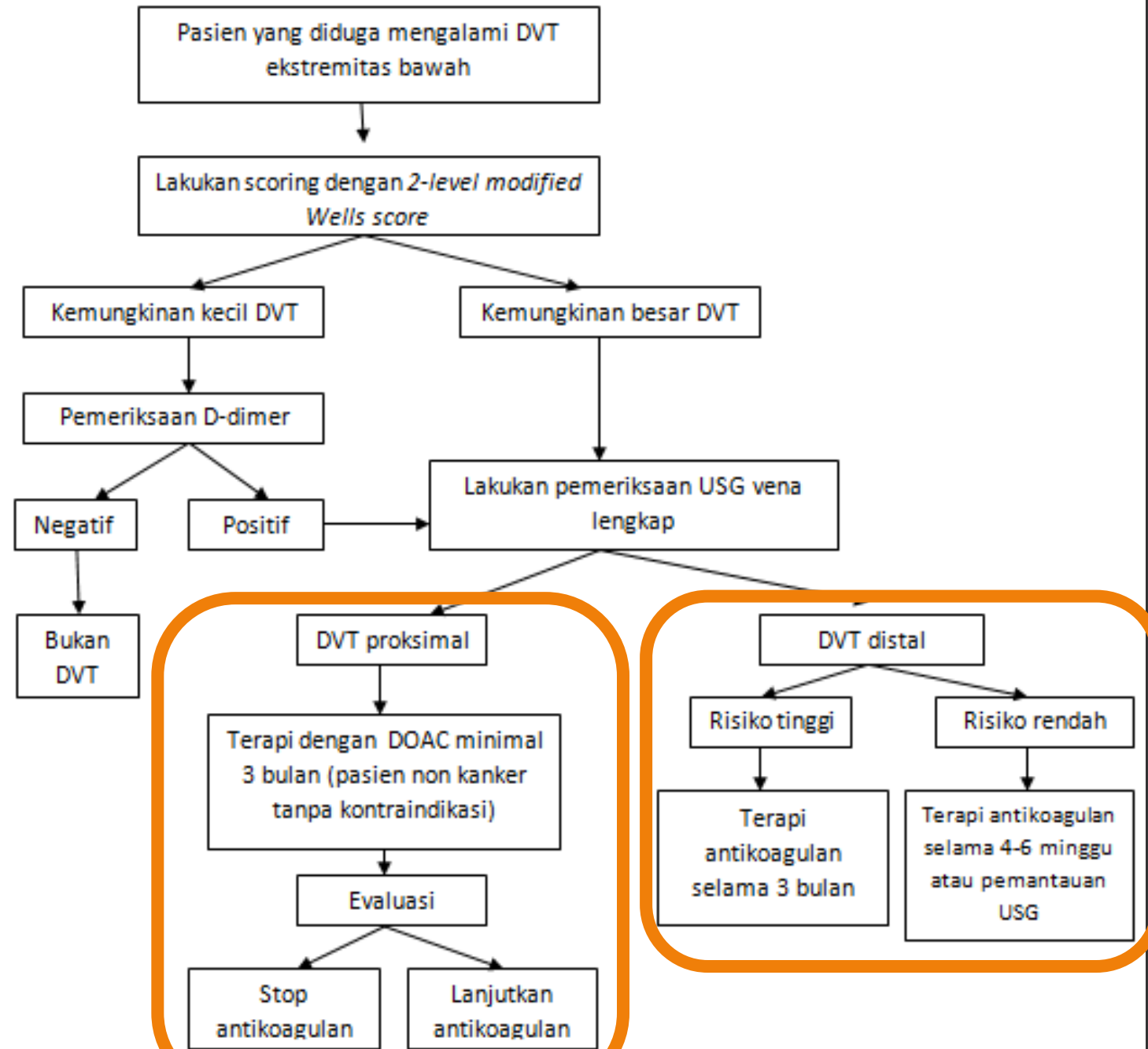
Sumber:

2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208-18

Algoritma Tatalaksana

Sumber:

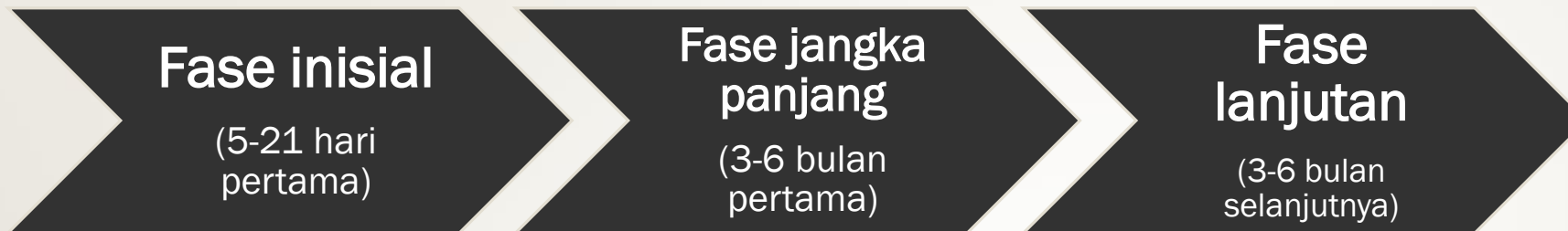
2. Mazzolai L, Aboyans V, Agno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208-18



Tatalaksana - Regimen Obat

- Terapi parenteral
 - Obat: UFH (*Unfractionated Heparin*), LMWH (*low molecular weight heparin*), fondaparinux
 - Indikasi: Pasien dengan CrCl < 30 mL/min, risiko perdarahan tinggi, fungsi ginjal tidak stabil
- Antagonis vitamin K (*Vitamin K Antagonist/VKA*)
- *Direct oral anticoagulant* (DOAC)
 - Waktu paruh eliminasi lebih panjang dari UFH dan LMWH
 - Sama efektif dengan UFH dan LMWH, profil keamanan lebih baik
 - Obat : dabigatan, edoxaban, apixaban, ravaroxaban

Tatalaksana- Farmakologi



Apixaban 10 mg bid 7 hari

Apixaban 5 mg bid; Apixaban 2,5 mg bid s/d >6 bulan

LMWH 5-10 hari, dilanjutkan Dabigatran 150 mg bid

LMWH 5-10 hari, dilanjutkan Edoxaban 60 mg/hari *

Rivaroxaban 15mg bid 21 hari

Rivaroxaban 20 mg/hr, Rivaroxaban 10-20 mg/hr s/d >6 bulan

LMWH 5-10 hari, dilanjutkan antagonis vitamin K (target INR 2-3_

LMWH : low molecular weight heparin

* Bila klirens kreatinin 50-30 ml/menit atau disertai penggunaan PPI : 30 mg/hari

Sumber:

2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208-18

Tatalaksana-Perbandingan DOAC dan Terapi Parenteral/VKA

Meta-analisis (27.023 pasien) :

- Efikasi : laju rekurensi serupa
- Efek samping : lebih rendah secara signifikan pada penggunaan DOAC :
 - Perdarahan berat (RR 0,61)
 - Perdarahan fatal (RR 0,36)
 - Perdarahan intrakranial (RR 0,37)
 - Perdarahan minor yang signifikan secara klinis (RR 0,73)

Sumber:

2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208-18

Tatalaksana – Non Farmakologi

Trombolisis/ Trombektomi

- CDT : catheter-directed thrombolysis
- Dapat mencegah post thrombotic syndrome (PTS)

Filter Vena Cava

- Digunakan pada pasien dengan DVT proksimal dengan kontraindikasi absolut antikoagulan
- Komplikasi : trombosis filter

Kompresi

- Tujuan : kontrol gejala dan pencegah PTS
- Efikasi baik pada pasien dengan terapi kompresi + mobilisasi dini + olahraga berjalan kaki

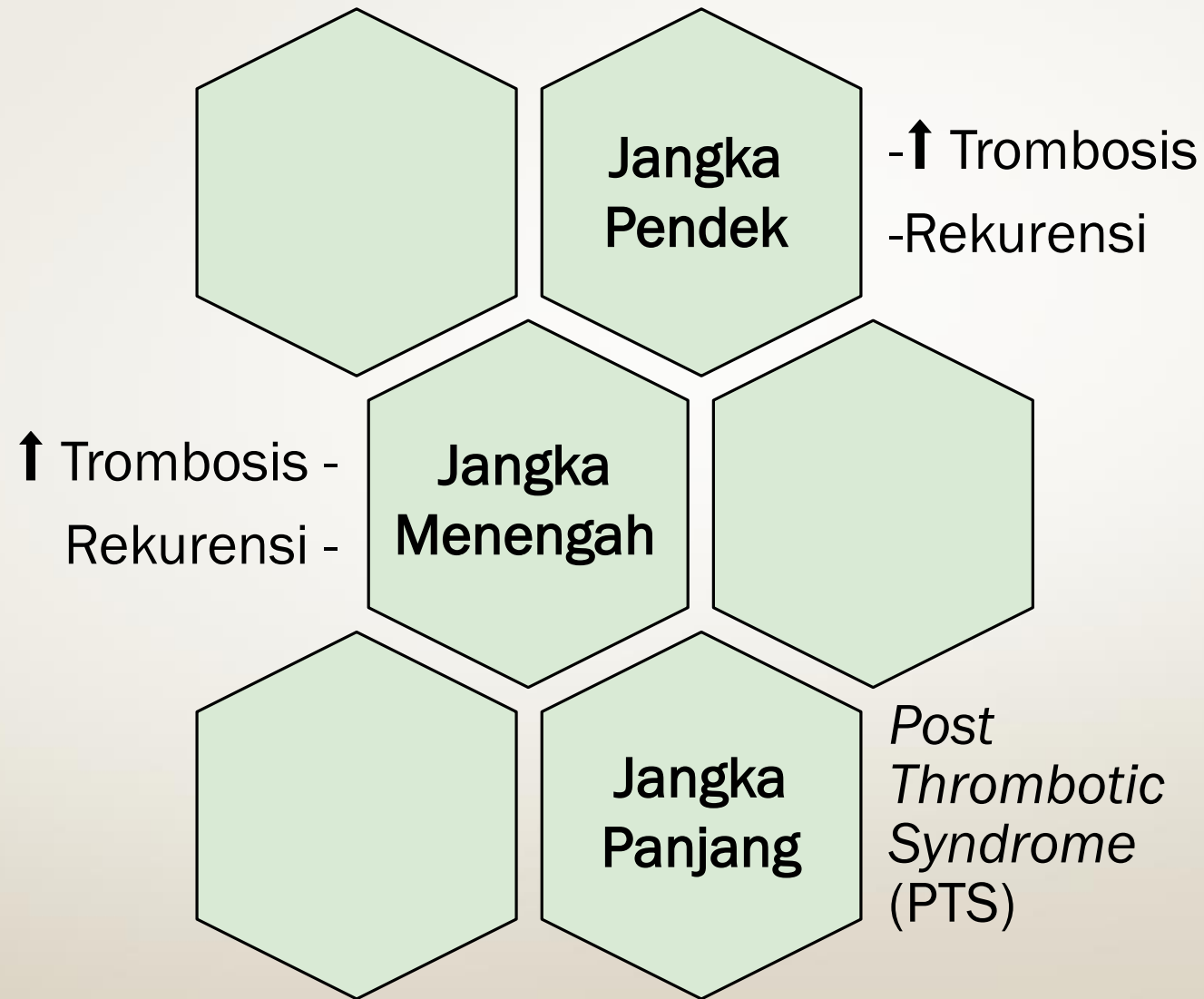
Sumber:

2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208–18



KOMPLIKASI

Komplikasi



Sumber:

2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208-18

Komplikasi-Post Thrombotic Syndrome (PTS)

Terjadi pada **30-50%** pasien dalam 2 tahun pasca DVT

Faktor risiko :

- Riwayat DVT ipsilateral
- DVT proksimal
- Obesitas
- Kontrol INR buruk dalam 3 bulan terapi

Diagnosis : skor Villalta ≥ 5 atau adanya ulkus vena

Symptoms and Clinical signs	None	Mild	Moderate	Severe
Symptoms				
Pain	0 points	1 points	2 points	3 points
Cramps	0 points	1 points	2 points	3 points
Heaviness	0 points	1 points	2 points	3 points
Paresthesia	0 points	1 points	2 points	3 points
Pruritus	0 points	1 points	2 points	3 points
Clinical signs				
Pretibial edema	0 points	1 points	2 points	3 points
Skin induration	0 points	1 points	2 points	3 points
Hyperpigmentation	0 points	1 points	2 points	3 points
Redness	0 points	1 points	2 points	3 points
Venous ectasia	0 points	1 points	2 points	3 points
Pain on calf compression	0 points	1 points	2 points	3 points
Venous ulcer	Absent	Present		

Skor 5-9 : ringan

Skor 10-14 sedang

Skor ≥ 15 : berat

Sumber:

2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208-18

Kesimpulan

- Mayoritas kasus tromboemboli vena adalah DVT, dengan lokasi tersering pada ekstremitas bawah
- DVT terjadi akibat adanya ketidakseimbangan stimulus trombogenik dan mekanisme protektif. Faktor risikonya dapat merupakan kelainan hereditas maupun kondisi yang didapat
- Diagnosis DVT dibuat berdasarkan gejala klinis, hasil skoring Wells, dan hasil evaluasi dari USG Vena atau D-dimer plasma
- Tatalaksana DVT mencakup regimen terapi dengan terapi parenteral/VKA/DOAC
- Komplikasi tersering DVT adalah *post thrombotic syndrome* (PTS)

Daftar Pustaka

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns L, et al. Williams Hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2016.
2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. 2018;4208–18
3. Hoffbrand A, Moss P. Hoffbrand's Essential Hematology. 7th Editio. Sussex: Wiley Blackwell; 2016
4. Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB. Human anatomy. 7th ed. Boston: Benjamin Cummings; 2012
5. Kumar V, Abbas A, editors. Hemodynamic disorders, thromboembolic disease and shock. In: Robbins and Cotrans Pathologic Basis of Disease. Elsevier; 2015. p. 113–35.



TERIMA KASIH

Jangan lupa untuk mengerjakan soal latihan
mengenai materi ini ya!