

Laporan Kasus

Defisiensi Protein S pada Trombosis Vena Dalam

Rinni Andriani¹, Irza Wahid²

Abstrak

Trombosis vena dalam (TVD) merupakan penyebab kematian yang utama di Amerika Serikat dan negara barat. Sekitar 2 juta orang meninggal akibat trombosis vena maupun komplikasinya. Trombosis vena dalam sendiri adalah terbentuknya bekuan darah didalam lumen vena dalam, terutama pada vena di tungkai seperti vena femoralis dan vena poplitea. Stasis dan hiperkoagulabilitas merupakan patogenesis trombosis yang paling penting. Kelainan koagulasi dan trombosit baik bersifat hereditas maupun yang didapat bisa menimbulkan hiperkoagulabilitas dan menyebabkan trombosis vena dalam. Pada pasien dengan dugaan TVD *clinical probability* ditentukan berdasarkan skoring oleh Wells. Telah dilaporkan kasus seorang wanita 39 tahun dengan keluhan utama bengkak pada paha kanan. Trombosis Vena Dalam ditegakkan berdasarkan keluhan dan data klinis yaitu *Wells score* lebih dari 3 (risiko tinggi), PT 14 detik, APTT 41,7 detik, nilai D Dimer 3152,5 ng/mL dan hasil echovascular dengan ditemukannya tanda-tanda TVD pada vena poplitea dekstra. Faktor risiko dan *underlying disease* untuk terjadinya TVD pada pasien ini tidak ditemukan. Pemeriksaan penunjang protein C 77,80% dan protein S 35,50 %. Faktor risiko dan *underlying disease* untuk terjadinya TVD pada pasien ini tidak ditemukan. Pemeriksaan penunjang protein C 77,80% dan protein S 35,50 %.

Kata kunci: protein C, protein S dan antikoagulan.

Abstract

Deep vein thrombosis (DVT) is the major cause of death in the United States and the West, about 2 billion people died because of venous thrombosis and its complications. Deep vein thrombosis is a blood clot in a deep vein in the leg, especially on the veins in the legs such as the femoral vein and the popliteal vein. Stasis and hypercoagulability is the important thing patogenesis of thrombosis. Coagulation and platelets dysfunction hereditary and acquired events occurs hypercoagulability and deep vein thrombosis. Patient with suspect DVT the clinical probability determined scoring by Wells. Reported a case, 39 years old female patient admitted chief complain swelling at right leg since 3 days ago. Diagnosed with DVT from the clinical data which is Wells score more than 3 (high risk), PT 14 second, APTT 41.7 second and D Dimer 3152.5 ng/mL and the echovascular result with DVT at the right poplitea vein. The risk factor and the underlying diseased of DVT didn't found in this patient. The examination value for protein C 77.80% and protein S 35.50%.

Keywords: Protein C, Protein S and anticoagulant

Affiliasi penulis: 1. Program Studi Pendidikan Profesi Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/RSUP M Djamil Padang
2. Subbagian Hematologi dan Onkologi Medis Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/RSUP M Djamil Padang
Korespondensi: pibipd@yahoo.com Telp: 0751-37771

PENDAHULUAN

Trombosis vena dalam (TVD) merupakan pembentukan bekuan darah pada lumen vena dalam (deep vein) yang diikuti oleh reaksi inflamasi dinding pembuluh darah dan jaringan perivena. TVD disebabkan oleh disfungsi endotel pembuluh darah, hiperkoagulabilitas dan gangguan aliran darah vena (stasis) yang dikenal dengan trias Virchow.¹

Trombosis vena dalam merupakan kelainan kardiovaskular tersering nomor tiga setelah penyakit koroner arteri dan stroke, TVD terjadi pada kurang lebih 0,1% orang pertahun. Insidennya meningkat 30 kali lipat dibanding dekade yang lalu. Insiden tahunan TVD di Eropa dan Amerika Serikat kurang lebih 50/100.000 populasi/tahun. Faktor resiko TVD antara lain faktor demografi/lingkungan (usia tua, imobilitas yang lama), kelainan patologi (trauma, hiperkoagulabilitas kongenital, antiphospholipid syndrome, vena varikosa ekstremitas bawah, obesitas, riwayat tromboemboli vena, keganasan), kehamilan, tindakan bedah, obat-obatan (kontrasepsi hormonal, kortikosteroid).

Meskipun TVD umumnya timbul karena adanya faktor resiko tertentu, TVD juga dapat timbul tanpa etiologi yang jelas (idiopathic TVD). Untuk meminimalkan resiko fatal terjadinya emboli paru diagnosis dan panatalaksanaan yang tepat sangat diperlukan. Kematian dan kecacatan dapat terjadi sebagai akibat kesalahan diagnosa, kesalahan terapi dan perdarahan karena penggunaan antikoagulan yang tidak tepat, oleh karena itu penegakan diagnosa dan penatalaksanaan yang tepat sangat diperlukan.²

LAPORAN KASUS

Seorang perempuan minangkabau usia 39 tahun, agama islam pada tanggal 21 Oktober 2014 datang ke RSUP dr.M Djamil Padang dengan keluhan bengkak pada paha kanan yang semakin meningkat sejak 3 hari yang lalu. Pasien datang dengan membawa hasil *echodoppler* dengan kesan trombosis vena dalam pada vena poplitea dekstra. Riwayat penyakit sebelumnya tidak ada. Riwayat sakit diabetes mellitus, trauma pada kaki dan penyakit keganasan tidak ada. Pucat-pucat sebelumnya tidak disadari pasien, pasien juga mengeluhkan penurunan berat badan akhir-akhir ini. Riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal selama 2 tahun.

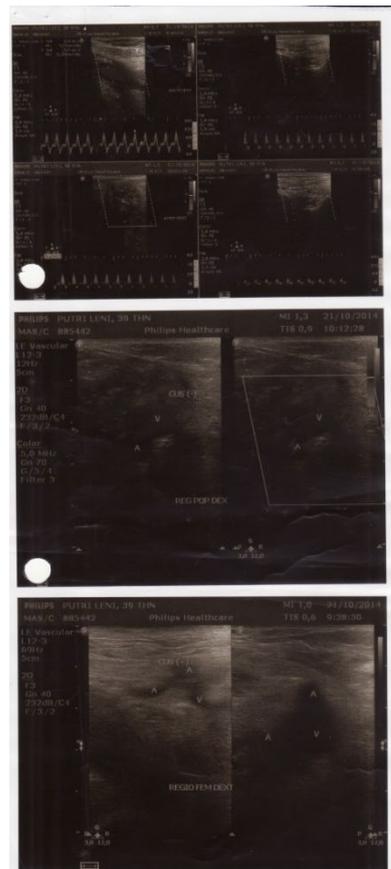
Dari hasil pemeriksaan fisik didapatkan kesan sakit sedang, tekanan darah 120/80 mmHg, nadi reguler 90 kali permenit, pernafasan 20 kali permenit dan suhu 36,6 °C. Pada pemeriksaan fisik didapatkan kepala normosefal, konjungtiva mata dalam batas normal. JVP 5-2 cmH₂O. Thoraks simetris pada saat statis dan dinamis. suara jantung 1 dan 2 tunggal, reguler, tanpa murmur, suara nafas vesikuler. Pada pemeriksaan abdomen peristaltik normal, hati tak teraba, teraba massa pada regio iliaka kanan konsistensi padat, permukaan rata, batas tidak tegas, terfiksir, ukuran 5x4cm, perkusi abdomen timpani, keempat ekstremitas hangat. Pada pemeriksaa laboratorium didapatkan HB 10 g/dl, leukosit 15.900/mm³, hematokrit 30%, trombosit 489.000/mm³, LED 13 mm/jam, gula darh 109 mg/dl, ureum 35 mg/dl, kreatinin 0,8 mg/dl, kolesterol total 107 mg/dl, kolesterol HDL 40 mg/dl, kolesterol LDL 73 mg/dl, CEA 0,73 ng/ml, CA 125 10,98 U/ml. Urinalisa kekeruhan jernih, warna kuning muda, PH 5,5 protein positif 2, leukosit 70-80 /LPB, eritrosit 3-5/LPB, silinder negatif, glukosa negatif, kristal negatif, bilirubin dan urobilinogen negatif. Prothrombin time 14 detik, waktu thromboplastin 41,7 detik dan D Dimer 3152,5 %.

Penderita didiagnosa sebagai trombosis vena dalam pada tungkai kanan. Hasil rontgen thoraks suspek pneumonia. Namun tidak sesuai dengan klinis pasien pneumonia, kemudian dilakukan USG abdomen untuk menyingkirkan penyakit dasar dan ditemukan adanya mioma uteri dan terdapat massa di regio pelvis suspek sigmoid dan hidronefrosis dekstra grade II. Kemudian pasien dikonsulkan ke bagian kandungan dan dilakukan USG fetomaternal dengan kesan adenomioma, kista endometriosis ovarium kanan dan sistisis kronis. Kemudian pasien dikonsulkan ke bagian bedah urologi dengan kesan hidronefrosis grade II dan pasien direncanakan untuk dilakukan pemasangan DJ Stent dan URS bersama-sama bagian bedah digestif, pasien dianjurkan untuk dilakukan MRI Urografi. Kemudian dilakukan pemeriksaan protein C dan protein S dengan hasil protein C 77,80 % dan protein S 35,50% (nilai normal 70-123%) dengan kesan defisiensi protein S.

Pasien diterapi dengan heparin 5000 unit intra vena kemudian dilanjutkan dengan drip heparin 10.000 unit dalam 50 cc NaCl 0,9% menggunakan syringe pump dengan kecepatan 5cc/jam. Kemudian dilakukan pemeriksaan PT dan APTT setiap 6 jam selama 7 hari. Pada hari ketiga diberikan terapi antikoagulan oral 2 mg perhari. Untuk terapi non farmakologis dilakukan pemasangan compression stocking dan elevasi tungkai kanan. Pada hari kesepuluh klinis pasien membaik, bengkak pada paha kanan sudah hilang dan pasien tidak lagi mengeluhkan nyeri seperti sebelumnya.



Gambar 1. Trombosis vena dalam pada tungkai kanan.



Gambar 2. Hasil echocardiovascular pada DVT.

PEMBAHASAN

Trombosis vena dalam merupakan kelainan kardiovaskular tersering nomor tiga setelah penyakit koroner arteri dan stroke³. TVD terjadi pada kurang lebih 0,1% orang/tahun. Insidennya meningkat 30 kali lipat dibanding dekade yang lalu. Insiden tahunan TVD di Eropa dan Amerika Serikat kurang lebih 50/100.000 populasi/tahun. Faktor resiko TVD antara lain faktor demografi/lingkungan (usia tua, imobilitas yang lama), kelainan patologi (trauma, hiperkoagulabilitas kongenital, *antiphospholipid syndrome*, vena varikosa ekstremitas bawah, obesitas, riwayat tromboemboli vena, keganasan), kehamilan, tindakan bedah, obat-obatan (kontrasepsi hormonal, kortikosteroid). Meskipun TVD umumnya timbul karena adanya faktor resiko tertentu, TVD juga dapat timbul tanpa etiologi yang jelas (*idiopathic DVT*). Untuk meminimalkan resiko fatal terjadinya emboli paru diagnosis dan

panatalaksanaan yang tepat sangat diperlukan. Kematian dan kecacatan dapat terjadi sebagai akibat kesalahan diagnosa, kesalahan terapi dan perdarahan karena penggunaan antikoagulan yang tidak tepat, oleh karena itu penegakan diagnosa dan penatalaksanaan yang tepat sangat diperlukan

Tiga hal utama yang mempengaruhi terjadinya pembentukan trombus disebut dengan Trias Virchow yaitu jejas endotel, turbulensi aliran darah (stasis) dan hiperkoagulabilitas darah. Jejas endotel akibat *injury* eksternal maupun akibat kateter intravena dapat mengikis sel endotel dan mengakibatkan pajanan kolagen subendotel. Kolagen yang terpajanan merupakan substrat yang digunakan sebagai tempat pengikatan faktor von Willerbrand dan platelet yang menginstansi kaskade pembekuan darah. Endotel yang mengalami disfungsi dapat menghasilkan faktor prokoagulasi dalam jumlah yang lebih besar dan efektor antikoagulan dalam jumlah yang lebih kecil (misalnya trombomodulin dan heparin sulfat).³

Stasis merupakan faktor utama dalam pembentukan trombus vena. Stasis dan turbulensi akan:⁶

1. Mengganggu aliran laminar dan melekatkan trombosit pada endotel,
2. Mencegah pengenceran faktor pembekuan yang teraktivasi oleh darah segar yang terus mengalir,
3. Menunda aliran masuk inhibitor faktor pembekuan dan memungkinkan pembentukan trombus
4. Meningkatkan aktivitas sel endotel, mempengaruhi pembentukan trombusis lokal, perlekatan leukosit serta berbagai efek sel endotel lain.

Beberapa faktor yang menyebabkan aliran darah vena melambat dan menginduksi terjadinya stasis adalah imobilisasi lama setelah operasi, duduk didalam mobil atau pesawat terbang dalam perjalanan yang lama), gagal jantung dan sindrom hiperviskositas. Menurut Schafer penyebab lain yang dapat menimbulkan kecenderungan trombusis vena dalam adalah defisiensi antitrombin, defisiensi protein C, defisiensi protein S, disfibrogenemia kongenital, defisiensi FXII dan kelainan struktur plasminogen. Protein C adalah suatu protein yang dibentuk di hati dan pembentukannya memerlukan vitamin K. Protein ini telah diaktifkan oleh trombin dengan bantuan trombomodulin dapat menghambat aktifitas Faktor Va dan Faktor VIIIa serta meningkatkan fibrinolisis. Oleh karena itu defisiensi protein C kongenital akan terjadi trombusis vena yang berulang-ulang. Demikian pula pada defisiensi protein S, karena protein S sendiri merupakan kofaktor dari protein C. Angka kejadian untuk defisiensi protein C dan protein S yang simptomatik adalah 1 per 16.000 sampai dengan 1 per 32.000 populasi, sedangkan angka kejadian asimtomatik adalah 1 per 500 orang dalam populasi.⁴ Untuk menegakkan diagnosis diperlukan anamnesis yang teliti. Dimulai dari riwayat masa pra-pubertas, perlu dieksplorasi riwayat trombusis spontan, atau

thrombosis yang didahului predisposisi faktor risiko. Riwayat pribadi terjadinya thromboemboli seperti DVT, *pulmonary embolism*, *superficial thrombophlebitis*, *cerebral vein thrombosis*, *ophthalmic vein thrombosis*, *mesenteric vein thrombosis*, kejadian infark miokard dan lain-lain.⁵

Pada pemeriksaan fisik didapatkan sekuele dari organ yang terkena trombusis. Manifestasi tersering adalah TVD, dimana ekstremitas yang terkena berbeda diameter, warna dan bengkak. Adanya sesak, takipneu dan takikardi yang merupakan gejala emboli paru (PE) sebagai komplikasi tersering dari TVD, khususnya TVD di proksimal. Gejala *postphlebotic syndrome* sebagai komplikasi kronis TVD, yaitu nyeri, bengkak, ulserasi. Thrombophlebitis superfisial, ditandai dengan bengkak, kemerahan dan nyeri tekan sepanjang vena superfisial. Gejala yang jarang adalah trombusis vena mesenterika, dengan karakteristik nyeri perut progresif, kadang disertai muntah, distensi, melena dan febris. Pada kasus ini, kemungkinan penyebabnya adalah herediter, karena faktor risiko didapatkan tidak ditemukan, tetapi belum dapat dibuktikan mengingat tidak dilakukan pemeriksaan kromosom. Pada pasien ini dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan faktor V Leiden.

Unfraction heparin adalah pilihan utama untuk trombusis akut dan juga sebagai terapi awal sebelum pemberiaan antikoagulan oral. Heparin memediasi efek antikoagulan dengan memperkuat efek dari protein antikoagulan antithrombin III (AT III). Dosis pemberiannya adalah heparin 5000 unit intra vena kemudian dilanjutkan dengan drip heparin 10.000 unit dalam 50 cc NaCl 0,9% menggunakan *syringe pump* dengan kecepatan 5cc/jam. Kemudian dilakukan pemeriksaan PT dan aPTT setiap 6 jam selama 7 hari. Dosis terapi dimonitor dengan nilai aPTT. Nilai yang diharapkan dengan peningkatan aPTT 1,5- 2,5 kali. Bila nilai awal sudah meningkat, perlu dimonitor kadar heparin plasma. Selain itu, heparin juga dapat diberikan subkutan dengan dosis awal 5.000 unit tiap 12 jam. Kontraindikasi pemberian heparin adalah hipersensitivitas, endokarditis bakterial subakut, pendarahan aktif, riwayat *heparin induced thrombocytopenia*. Pemberian bersama dengan obat-obat tertentu seperti digoxin, nikotin, tetracycline, antihistamin akan menurunkan efek heparin. Sedangkan NSAID, asetosal, dextran, dypiridamole, dan hidroksiklorokuin akan meningkatkan toksisitas.⁶ Penanganan bedah pada kasus defisiensi protein S ini hanya dilakukan pada keadaan tertentu, seperti eksisi lesi thrombotik, pemasangan filter vena cava inferior untuk mencegah emboli pulmoner dan transplantasi liver. Pembedahan sendiri merupakan faktor risiko terjadinya trombusis, sehingga perlu dipertimbangkan profilaksis antikoagulan pra-operatif, pencegahan imobilisasi dan *stocking* kompresi.⁷

SIMPULAN

Defisiensi Protein S merupakan salah satu penyebab meningkatnya risiko hiperkoagulasi pada trombosis vena dalam.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar D, Hanlin E, Glurich I, Mazza J, Yale S. Virchow's Contribution to the Understanding of Thrombosis and Cellular Biology. *Clinical Medicine Research*. 2010; 8:168-72
2. Kesieme E , Kesieme C , Jebbin N , Irekpita E , Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. *Journal of blood medicine*. 2011; 2:59-69.
3. Wolberg AS, Macman N. Venous thromboembolism risk factors, biomarkers, and treatment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(3):296-297.
4. Key N , Kasthuri R. Current treatment of venous thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2010; 30:372-375.
5. Mackman N , Becker R. DVT: A New Era in Anticoagulant Therapy. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2010; 30:369-371.
6. Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, Ota S, Shirato K, Nakano T, et al. Venous thromboembolism: Deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism alone. *Circ J*. 2009; 73:305-309.
7. Scarvelis D , Wells P. Diagnosis and treatment of deep vein thrombosis. 2006; 175:1087-92.