

Trombosis Vena Dalam Pasca *Total Knee Arthroplasty* dengan Profilaksis Rivaroksaban Oral

Indah Permata Hasnul¹, Dadang Rukanta², R. Anita Indriyanti³

¹Program Pendidikan Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung,

²Bagian Bedah Ortopedi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung,

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung

Abstrak

Osteoarthritis adalah penyakit degeneratif kronis, ditandai dengan kerusakan tulang rawan sendi. Penatalaksanaan osteoarthritis memiliki dua modalitas terapi, yaitu terapi non bedah dan bedah. Pada kasus ketidakstabilan sendi yang progresif diindikasikan untuk dilakukan tatalaksana bedah. Salah satu risiko terapi bedah adalah tromboemboli vena (TEV), merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas utama pada pasien ortopedi yang dapat dicegah menggunakan tromboprolifaksis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui angka kejadian TVD pada pasien OA lutut primer pasca TKA dengan profilaksis rivaroksaban oral. Telah dilakukan penelitian deskriptif *cross sectional* dengan pendekatan retrospektif yang dilakukan di RS Al-Islam Bandung periode 2015-2016. Data yang diambil merupakan data sekunder dari catatan medik pasien dengan mencatat gejala klinis yang muncul dan interpretasi dilakukan bersama dokter penanggung jawab pelayanan (DPJP) menggunakan skor Well. Hasil penelitian ditemukan 81,8% mengalami TVD *unlikely* dan 18,2% mengalami TVD *likely*. Pada penelitian ini, menunjukkan masih adanya kejadian TVD pada pasien OA lutut primer pasca TKA dengan profilaksis rivaroksaban oral. Terdapat penurunan risiko TVD (18,2%), pada pasien yang menjalani TKA dengan profilaksis rivaroksaban oral. Berdasarkan hipotesis potensial terapi dan aktivitas antitrombotik, rivaroksaban dipercaya sebagai antikoagulan yang dapat menurunkan risiko TVD.

Kata kunci: Antikoagulan Oral, Osteoarthritis, Rivaroksaban, *Total Knee Arthroplasty*, Trombosis Vena Dalam

Deep Vein Thrombosis Post-Total Knee Arthroplasty with Oral Rivaroxaban Prophylaxis

Abstract

Osteoarthritis is a chronic degenerative disease, characterized by damage of cartilage joint. Management osteoarthritis has two therapeutic modalities, nonsurgical and surgical therapy. In case of progressive joint instability, indicated for surgical management. One of the risks of surgical therapy is venous thromboembolism (VTE), it is the leading cause of morbidity and mortality in orthopedic patients, that can be prevent by thromboprophylaxis. The purpose of this study was to determine the incidence of DVT in knee OA patients post-TKA with oral rivaroxaban prophylaxis. Cross-sectional descriptive study design with retrospective approach has been observed in Al-

Korespondensi: Indah Permata Hasnul, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, Jl. Hariang Bangsa No. 2, Bandung, Jawa Barat, E-mail: indahhasnul@gmail.com

Islam Hospital Bandung for the period of 2015-2016, the collected data is taken from secondary data of patients medical records by noting clinical symptoms that arise and continue with interpretation by the doctor in charge with Well's score. The result of this study shows that 81.8% experienced TVD unlikely and 18.2% experienced TVD likely. The study shows there was evidence of incidence of DVT in knee OA patients post-TKA with oral rivaroxaban prophylaxis. There was a decreased risk of TVD (18.2%) in patients post-TKA with oral rivaroxaban prophylaxis. Based on hypothesis of potential therapeutic and antithrombotic activity, rivaroxaban believed to be on of the anticoagulant agent that can decrease the risk of DVT.

Keywords: *deep vein thrombosis, oral anticoagulants, osteoarthritis, rivaroxaban, total knee arthroplasty*

Pendahuluan

Menurut WHO (*World Health Organization*), osteoarthritis (OA) adalah penyakit kronis jangka panjang yang ditandai dengan kerusakan tulang rawan sendi yang menyebabkan tulang saling bergesekan dan menimbulkan kekakuan, nyeri dan terganggunya pergerakan. Osteoarthritis paling sering terjadi pada sendi lutut, tangan, kaki, dan tulang belakang serta dapat terjadi pada bahu dan pinggul.¹

Menurut Perserikatan Bangsa-Bangsa (PBB), pada tahun 2050 lebih dari 20% orang berusia diatas 60 tahun akan mengalami OA, dengan 15% diantaranya memiliki gejala OA dan sepertiganya dengan kecacatan berat.¹ Prevalensi OA lutut di Indonesia cukup tinggi, yaitu mencapai 15,5% pada laki-laki dan 12,7% pada perempuan. Diperkirakan 1 – 2 juta orang lanjut usia di Indonesia menderita cacat karena OA.²

Osteoarthritis dapat disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu faktor yang dapat dimodifikasi (obesitas, pekerjaan cedera, faktor diet dan aktifitas fisik) dan tidak dapat dimodifikasi (usia, genetik dan jenis kelamin).^{3,4}

Berdasarkan konsensus penatalaksanaan OA lutut dan pinggul oleh *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI), terdapat dua modalitas terapi yaitu terapi non bedah dan bedah. Penatalaksanaan awal OA lutut adalah terapi konservatif, namun jika gejala menetap dapat dipertimbangkan terapi bedah. Pilihan terapi bedah yang dapat dilakukan adalah *arthroscopic debridement*, *cartilage repair surgery*, *osteotomy with axis-correction*, dan *unicompartmental* atau *total knee arthroplasty* (TKA).⁵

Pada kasus ketidakstabilan sendi yang progresif diindikasikan untuk dilakukan tatalaksana bedah. *Total Knee Arthroplasty* (TKA) merupakan tatalaksana yang paling efektif pada OA lutut lanjut yang mengenai lebih dari satu kompartemen dan gagal terapi konservatif.⁵ Alasan utama *readmission* (pasien dirawat kembali setelah sebelumnya dirawat) pada pasien TKA adalah keterbatasan gerak, komplikasi dari luka, infeksi luka operasi, pendarahan, dan tromboemboli vena (TEV).⁶ Tromboemboli vena (TEV) merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas utama pada pasien ortopedi, salah satu gangguan TEV adalah trombosis vena dalam (TVD).⁷ Komplikasi paling bahaya TVD adalah emboli paru (PE) yang dapat menyebabkan kematian. Lebih dari 30% pasien dapat mengalami TVD berulang dalam 8 tahun setelah diagnosis. TVD berulang dapat menyebabkan terjadinya PE dan kerusakan katup vena, insufisiensi vena kronis, serta membutuhkan penatalaksanaan jangka panjang.⁸

Penilaian klinis yang dapat digunakan dalam mengidentifikasi pasien risiko

tinggi TVD adalah *Well's Score*, *Geneva Score*, *Minaiti Score* dan *Charlotte rule*. *Well's Score* yang telah dimodifikasi adalah metode penilaian yang paling banyak digunakan.⁹ Penggunaan thromboprofilaksis memiliki peran penting dalam mengurangi mortalitas dan morbiditas TEV. Keterbatasan pengetahuan mengenai warfarin dan ketidaknyamanan akibat pemberian secara subkutan LMWH dan fondaparinuks mendukung penelitian untuk mengembangkan antikoagulan oral baru.^{7,10}

Rivaroksaban merupakan antikoagulan pertama yang diakui untuk tatalaksana TEV. Rivaroksaban digunakan secara oral, langsung, reversibel dan penghambat faktor Xa selektif, baik dalam bentuk bebas dan terikat protrombin. Kelebihan rivaroksaban adalah farmakokinetik dan farmakodinamik yang dapat diprediksi, harga lebih murah, sedikit interaksi antar obat, dosis tetap, tidak membutuhkan pengawasan laboratorium yang berkala, bioavailabilitas tinggi, dapat menghambat protrombinase bebas, terikat dan bekuan terkait faktor Xa tanpa memiliki efek langsung pada agregasi platelet, tidak dipengaruhi usia, jenis kelamin dan berat badan, serta tidak dipengaruhi oleh ras.^{11,12,13}

Tujuan dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui kejadian TVD pada pasien OA lutut primer pasca TKA dengan profilaksis Rivaroksaban oral di Rumah Sakit Al-Islam Bandung tahun 2015-2016.

Metode

Penelitian deskriptif dengan desain potong lintang dan pendekatan retrospektif yang dilakukan di RS Al-Islam Bandung periode 2015-2016, data yang diambil merupakan data sekunder dari catatan medik pasien dengan mencatat gejala klinis yang muncul dan interpretasi dilakukan bersama dokter penanggung jawab pelayanan (DPJP) menggunakan skor Well. Sampel dalam penelitian ini diambil dari data rekam medis dengan menggunakan teknik *total sampling*.

Semua pasien yang menderita OA lutut primer yang menjalani TKA di RS Al-Islam Bandung tahun 2015-2016 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan ke dalam subjek penelitian. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah Pasien yang telah didiagnosa menderita OA lutut primer oleh dokter yang menjalani TKA dengan profilaksis rivaroksaban oral, sedangkan kriteria eksklusi adalah Pasien yang memiliki riwayat penyakit gangguan darah atau jantung, seperti: gangguan koagulasi darah, atrial fibrilasi, kelainan katup, stroke dan lain-lain.

Hasil Penelitian

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil sebanyak 33 sampel. Distribusi pasien OA lutut primer berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada tabel 1, kelompok perempuan lebih tinggi 24 sampel (72,7%), dibandingkan kelompok laki-laki 9 sampel (27,3%).

Tabel 1. Distribusi Jenis Kelamin Pasien OA Lutut Primer

	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Laki-laki	9	27,3%
Perempuan	24	72,7%
Jumlah	33	100%

Tabel 2. Distribusi Usia Pasien OA Lutut Primer

	Frekuensi (n)	Persentase (%)
45-59 tahun (<i>middle age</i>)	8	24,2%
60-74 tahun (<i>elderly age</i>)	23	69,7%
75-90 tahun (<i>old age</i>)	2	6,1%
Jumlah	33	100%

Tabel 2 menunjukkan distribusi pasien OA lutut primer berdasarkan usia, tertinggi pada kelompok usia 60-74 tahun (*elderly age*) sebanyak 23 sampel (69,7%), dan terendah pada kelompok usia 75-90 tahun (*old age*) sebanyak 2 sampel (6,1%).

Tabel 3. Distribusi Usia dan Jenis Kelamin Pasien OA Lutut Primer

	45-59 tahun	60-74 tahun	75-90 tahun
	n(%)	n(%)	n(%)
Laki-laki	1(11,1%)	7(77,8%)	1(11,1%)
Perempuan	7(29,2%)	16(66,6%)	1(4,2%)
Jumlah	8(24,2%)	23(69,7%)	2(6,1%)

Tabel 3 menunjukkan distribusi pasien OA lutut primer berdasarkan jenis kelamin dan usia, tertinggi pada kelompok perempuan usia 60-74 tahun (*elderly age*), sebanyak 16 sampel (66,6%), dan terendah kelompok perempuan usia 75-90 tahun (*old age*), sebanyak 1 sampel (4,2%), kelompok laki-laki usia 45-59 tahun (*middle age*) dan usia 75-90 tahun (*old age*), sebanyak masing-masing 1 sampel (7%).

Angka Kejadian Trombosis Vena Dalam

Distribusi pasien OA lutut primer pasca TKA dengan profilaksis rivaroksaban oral di RS Al-Islam Bandung berdasarkan skor Well dapat dilihat pada tabel 4, paling tinggi adalah skor Well ke-4, sebanyak 19 sampel (61,3%) dan terendah adalah skor Well ke-1, 3, 5, 8, 9 dan 10 sebanyak 0%, dan pada tabel 5 menunjukkan nilai skor well terbanyak adalah 1 sebanyak 19 sampel (58%), dan terendah adalah 2 sebanyak 6 sampel (18%).

Tabel 4. Hasil Distribusi Pasien OA Lutut Primer Pasca TKA dengan Profilaksis Rivaroksaban Oral berdasarkan Skor Well

Skor well	Frekuensi (n)	Persentase (%)
1	-	0%
2	1	3,2%
3	-	0%
4	19	61,3%
5	-	0%
6	2	6,5%
7	9	29%
8	-	0%
9	-	0%
10	-	0%

Tabel 5. Hasil Distribusi Pasien OA Lutut Primer Pasca TKA dengan Profilaksis Rivaroksaban Oral berdasarkan Nilai Skor Well

Nilai Skor Well	Frekuensi (n)	Persentase (%)
0	8	24%
1	19	58%
2	6	18%
Total	33	100%

- Ket :
- 1 :Kanker aktif (menjalani terapi dalam 6 bulan atau paliatif)
 - 2 :Paralisis, paresis atau menjalani imobilisasi pada ekstremitas bawah
 - 3 :Terbaring di tempat tidur selama 3 hari atau menjalani bedah mayor dalam waktu 12 minggu yang membutuhkan anestesi umum atau regional
 - 4 :Nyeri lokal sepanjang penyebaran dari vena dalam
 - 5 :Seluruh kaki bengkak
 - 6 :Pembengkakan betis >3cm dibandingkan dengan daerah yang asimtomatis (diukur 10cm dibawah *tibial tuberosity*)
 - 7 :Edema pitting terbatas pada kaki yang terkena
 - 8 :Vena kolateral superfisial (*non varicose*)
 - 9 :Pernah mengalami TVD sebelumnya
 - 10 :Diagnosis alternatif setidaknya mungkin sebagai TVD

Tabel 6. Hasil Interpretasi Skor Well pada Pasien OA Lutut Primer Pasca TKA dengan Profilaksis Rivaroksaban Oral

	N	%
TVD <i>unlikely</i>	27	81,8%
TVD <i>likely</i>	6	18,2%
Jumlah	33	100%

Pada tabel 2 dapat dilihat hasil interpretasi angka kejadian TVD pada pasien OA lutut primer pasca TKA dengan profilaksis rivaroksaban oral, didapatkan hasil TVD *unlikely* sebanyak 27 sampel (81,8%) dan TVD *likely* sebanyak 6 sampel (18,2%).

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan pasien OA lutut primer berdasarkan jenis kelamin dan usia, tertinggi adalah kelompok perempuan usia 60-74 tahun (*elderly age*) 66,6%, sesuai dengan penelitian Rahmadiyah N dkk, tahun 2016 menyatakan 43,75% OA lutut terjadi pada perempuan lanjut usia (>60 tahun).³⁴

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian TVD pada pasien osteoarthritis lutut primer lebih tinggi pada perempuan (72,7%) dibanding pada laki-laki (27,3%). Sesuai dengan penelitian Sonjaya MR dkk, tahun 2015 yang menyatakan bahwa angka kejadian OA lutut primer lebih tinggi pada perempuan (82,54%) dibandingkan pada laki-laki (18,59%).¹⁶ Hasil ini juga tidak jauh berbeda dengan penelitian Litwic A dkk, tahun 2013 menyatakan bahwa OA lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki, dengan rasio 4:1.¹⁷

Perempuan selain lebih sering mengalami OA dibandingkan laki-laki, memiliki kecenderungan mengalami OA yang lebih berat. Perbedaan ini berkaitan dengan waktu menopause, penurunan atau hilangnya estrogen saat menopause meningkatkan risiko perempuan terkena OA.^{18,19} Estrogen memiliki efek protektif dan merugikan pada kartilago artikular.²⁰

Mayoritas kelompok usia yang mengalami kejadian osteoarthritis lutut primer adalah kelompok usia 60-74 tahun (*elderly age*) sebanyak 69,7%. Penelitian ini sesuai dengan jurnal WHO 2013, yang mengestimasi 10-15% populasi usia >60 tahun akan mengalami OA¹, dan penelitian Chin Teck NG dkk, tahun 2013 menyatakan bahwa sebanyak 12,1% warga negara Amerika >60 tahun mengalami gejala OA yang dibuktikan dengan pemeriksaan radiologi.²¹

Usia merupakan faktor risiko terkuat timbulnya OA, berkaitan dengan kombinasi perubahan kapasitas jaringan sendi untuk beradaptasi dengan stres biomekanik³. Peningkatan prevalensi dan insidensi OA berkaitan dengan usia merupakan konsekuensi dari paparan kumulatif terhadap berbagai faktor risiko dan perubahan biologis yang terjadi pada penuaan, proses penuaan dapat mengakibatkan kelemahan disekitar sendi, seperti penipisan tulang rawan, kekuatan otot melemah, *proprioception* buruk dan kerusakan oksidatif.^{17,18}

Angka kejadian TVD pada pasien OA lutut primer pasca TKA dengan profilaksis rivaroksaban oral di Rumah Sakit Al-Islam Bandung tahun 2015-2016 berdasarkan hasil skor Well, didapatkan TVD *unlikely* 81,8% dan TVD *likely* 18,2%. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Falck-Ytter Y *et al*, tahun 2012 yang menyatakan rivaroksaban dapat mengurangi gejala TVD lebih dari 50%.²²

Berdasarkan penelitian Saleh R *et al*, tahun 2013 menyatakan tanpa penggunaan profilaksis, insiden TVD pada pasien yang menjalani *total hip arthroplasty* (THA) adalah 40-60%, dan 2-5% diantaranya memberikan gejala. Tidak jauh berbeda, insiden TVD pada pasien yang menjalani TKA tanpa profilaksis adalah 85%, sedangkan dengan penggunaan profilaksis, insiden TEV pada pasien yang menjalani TKA 1,1% dan THA 0,5%.⁷

Dalam sebuah studi observasional kohort, Lapidus *et al* menemukan bahwa 3,7% pasien yang menjalani TKA menderita TEV pasca-operasi (TVD 3,6% dan EP 0,2%) dalam waktu 6 minggu, dibandingkan dengan 2% pasien yang menjalani THA (TVD 1,3% dan EP 0,7%). Kejadian TVD proksimal pasca THA disebabkan karena

luka lokal pada vena femoral yang terjadi saat kaki difleksi atau rotasi selama operasi, kemungkinan cedera vaskular lokal juga memiliki peranan penting dalam pembentukan TVD pasca fraktur ekstrimitas bawah.²³

Penelitian ini sesuai dengan penelitian Zhang Yi-Min *et al*, tahun 2017 yang membandingkan kejadian TVD pasca THA antara dua kelompok pasien yaitu, kelompok dengan profilaksis rivaroksaban (5,1%) dan kelompok kontrol (18,6%).²⁴

Berdasarkan distribusi skor Well pasien OA lutut primer pasca TKA dengan profilaksis rivaroksaban oral di Rumah Sakit Al-Islam Bandung tahun 2015-2016, yang paling tertinggi adalah skor Well ke-4 yaitu nyeri lokal sepanjang penyebaran dari vena dalam, sebanyak 19 sampel (61,3%). Penelitian Srivastava M *et al*, tahun 2012 menyatakan nyeri pasca bedah mayor ortopedi sering terjadi, dilaporkan nyeri sedang hingga berat terjadi pada 62-65% pasien. Tindakan bedah ortopedi dapat menyebabkan nyeri intraoperatif dan pasca operasi yang berat.²⁵

Trombosis vena dalam (TVD) merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas utama pada pasien ortopedi. Trombosis vena dalam (TVD) pasca THA atau TKA direkomendasikan untuk menggunakan profilaksis, jika tidak diberikan akan menyebabkan tingginya kejadian TEV.¹⁴ Artroplasti pinggul, artroplasti lutut, dan bedah fraktur pinggul memiliki risiko tinggi terjadi TVD.²⁶

Tindakan bedah ortopedi berisiko untuk terjadinya TVD. Pelepasan tromboplastin dari jaringan ikat yang diinsisi dan tulang yang dibedah, dapat mengakibatkan stasis vena selama operasi dan imobilitas pasca operasi, yang berkaitan dengan tingginya risiko TVD.²⁶ Rivaroksaban sangat selektif untuk faktor Xa, rivaroksaban dapat menghambat protrombinase bebas, terikat dan bekuan terkait faktor Xa tanpa memiliki efek langsung pada agregasi platelet. Rivaroksaban tidak menghambat trombin secara langsung, sehingga tidak mempengaruhi fungsi hemostatik molekul trombin yang sudah ada.¹³

Berdasarkan efektivitasnya, rivaroksaban dikenal sebagai terapi antikoagulan standar untuk mencegah dan mengobati TVD. Rivaroksaban merupakan terapi antikoagulan baru yang lebih unggul dibandingkan golongan antagonis lainnya.²⁴ Penelitian Khalafallah AA *et al*, tahun 2012 menganalisa mengenai gangguan vena cava inferior akibat komplikasi TVD, menyatakan bahwa rivaroksaban dapat memperbaiki gejala edema dan TVD, sementara terapi standar antikoagulan lainnya yaitu enoxaparin dan warfarin gagal. Penelitian ini menyimpulkan bahwa rivaroksaban dapat meningkatkan kesejahteraan pasien dengan mengurangi gejala TVD.²⁷

Keunggulan dari antikoagulan oral baru lainnya adalah farmakokinetik yang jelas, sedikit interaksi antar obat, dosis tetap dan tidak membutuhkan pengawasan laboratorium yang berkala.^{10,28,29,30,27} Penelitian Hillarp *et al*, tahun 2011 menyatakan tanpa pengawasan laboratorium, rivaroksaban dapat menurunkan proses koagulasi secara efisien dengan menghambat faktor FXa.³¹

Penelitian Bauersachs R *et al*, tahun 2010 menyatakan bahwa rivaroksaban merupakan terapi standar yang efektif dan aman untuk penatalaksanaan akut TVD serta saat pengobatan dilanjutkan, rivaroksaban sangat efektif untuk mencegah kekambuhan dan memiliki risiko pendarahan yang minimal.²³ Berdasarkan hipotesis potensial terapi dan aktivitas antitrombotik diantara trombosis arteri dan vena, rivaroksaban dipercaya sebagai antikoagulan yang dapat memberikan keuntungan yang besar untuk pelayanan pasien rawat jalan.²⁴

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat disimpulkan berdasarkan hasil skor Well didapatkan TVD *unlikely* sebanyak 27 sampel (81,8%) dan TVD *likely* sebanyak 6 sampel (18,2%), dengan skor tertinggi adalah skor Well ke-4 yaitu nyeri lokal sepanjang penyebaran dari vena dalam.

Simpulan khusus pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Prevalensi OA lebih tinggi pada perempuan (72,7%) dibandingkan laki-laki (27,3%).
2. Prevalensi OA paling tinggi terdapat pada kelompok usia 60-74 tahun (*elderly age*) sebanyak 69,7% dan terendah terdapat pada kelompok usia 75-94 tahun (*old age*) sebanyak 6,1%.
3. Prevalensi OA berdasarkan usia dan jenis kelamin tertinggi pada kelompok perempuan usia 60-74 tahun (*elderly age*) sebanyak 66,6% dan terendah pada kelompok laki-laki usia 45-59 (*middle age*) dan usia 75-90 tahun (*old age*) sebanyak 7%.

Daftar Pustaka

1. WHO. Osteoarthritis. World Health [Internet]. 2013;12(Osteoarthritis in Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update):6–8. Tersedia pada: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_12Osteo.pdf?ua=1
2. Soeroso J, Isbagio H, Kalim H, Broto R, Pramudiyo R. Osteoarthritis. In: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. V. Jakarta: Internal Publishing; 2009. hal. 2538–48.
3. Plotnikoff R, Karunamuni N, Lytvyak E, Penfold C, Schopflocher D, Imayama I, et al. Osteoarthritis prevalence and modifiable factors: a population study. BMC Public Health [Internet]. 2015;15:1195. Tersedia pada: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4666016&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Louis S. Apley's System of Orthopaedics and Fractures. 9th ed. Bristol: Hodder Arnold; 2010. 86-101, 324, 307-311 hal.
5. Rönn K, Reischl N, Gautier E, Jacobi M. Review Article Current Surgical Treatment of Knee Osteoarthritis. Arthritis. 2011;1–9.
6. Mulcahy H, Chew FS. Current concepts in knee replacement: Complications. Am J Roentgenol. 2014;202(1):76–86.
7. Rachidi S, Aldin ES, Greenberg C, Sachs B, Streiff M, Zeidan AM. The use of novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after elective major orthopedic surgery. Expert Rev Hematol [Internet]. 2013;6(6):677–95. Tersedia pada: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4124620&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Skinner N, Moran P. Case Management Adherence Guidelines - Deep Vein Thrombosis (DVT). 2008;1–60.
9. Modi S, Deisler R, Gozel K, Reicks P, Irwin E, Brunsvold M, et al. Wells

- criteria for DVT is a reliable clinical tool to assess the risk of deep venous thrombosis in trauma patients. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2016;11:24. Tersedia pada: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4898382>
10. Thaler J, Pabinger I, Ay C. Anticoagulant Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Present State of the Art. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2(July):30.
 11. Harder S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb J* [Internet]. 2014;12(1):22. Tersedia pada: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4334601&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 12. Ahrens I, Bode C. The benefits of (XARELTO ®) Across multiple Indications and the relevance to cardiologists. 2013;(October):114–9.
 13. Mueck W, Schwerts S, Stampfuss J. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. *Thromb J* [Internet]. 2013;11(1):10. Tersedia pada: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3726366&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 14. Rahmadiyahanti N, Tresnasari C, Alie IR. Derajat Keparahan Osteoarthritis Lutut di RS Al-Islam Bandung Periode 1 Januari 2013 – 31 Desember 2015. Universitas Islam Bandung; 2016.
 15. Sonjaya MR, Rukanta D, Widayanto. Karakteristik Pasien Osteoarthritis Lutut Primer di Poliklinik Ortopedi Rumah Sakit Al-Islam Bandung Tahun 2014. Universitas Islam Bandung; 2015.
 16. Litwic A, Registrar S, Edwards M, Clinical M. Epidemiology and Burden of Osteoarthritis. 2013;44(0):185–99.
 17. Yuqing Z, Jordan JM. Epidemiology of Osteoarthritis. *NIH Public Access*. 2011;26(154):217–26.
 18. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Casp J Intern Med*. 2011;2(2):205–12.
 19. Casey E, Linn S, Murtaugh B, Casey E. Role of Sex Hormones in the Development of Osteoarthritis. *PMRJ* [Internet]. 2017;4(5):S169–73. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.01.013>
 20. Lumpur K, Medicine G, Lumpur K, Lumpur K. Osteoarthritis and falls in the older person. 2013;(July):561–6.
 21. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.).
 22. Scott D, Brenner B, Buller HR, Gallus AS, Anthonie W, Misselwitz F, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. 2010;2499–510.
 23. Zhang Y, Jiang X, Sun Y. Effect of rivaroxaban on preventing deep vein thrombosis in aged diabetics with femoral neck fractures after hip replacement. 2017;0(June):1–9.
 24. Srivastava M, Singh M, Kapoor D. Pain management in orthopaedic surgeries : A major concern. 2012;(1).

25. Won YS, Kim M, Jun KW, Nam WS, Ahn S, Hwang J, et al. Incidence and Clinical Characteristics of Deep Vein Thrombosis (DVT) after Total Knee Arthroplasty (TKA) with DVT Chemoprophylaxis. 2014;(October):531–8.
26. Lee SY, Ro DH, Chung CY, Lee KM, Kwon S, Sung KH, et al. Incidence of Deep Vein Thrombosis after Major Lower Limb Orthopedic Surgery: Analysis of a Nationwide Claim Registry. 2015;56(1):139–45.
27. Khalafallah AA, Renu S, Sharp C, Hannan T. Extensive venous thrombosis in a healthy young man with a short inferior vena cava syndrome treated successfully with rivaroxaban. 2012;2–5.
28. Yeh CH, Gross PL, Weitz JI. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2014;124(7):1020–8.
29. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, Irekpita E, Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med*. 2011;2:59–69.
30. Wang Y, Wang C, Chen Z, Zhang J, Liu Z, Jin B, et al. Rivaroxaban for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in Chinese patients: a subgroup analysis of the EINSTEIN DVT and PE studies. *Thromb J* [Internet]. 2013;11:25. Tersedia pada: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3896794&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Hillarp A, Baghaei F, Blixter IF. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. 2011;(May 2010):133–9.