



**ATORVASTATIN SEBAGAI PROFILAKSIS TROMBOSIS VENA DALAM
PADA PASIEN KANKER RISIKO TINGGI TROMBOSIS
YANG MENJALANI KEMOTERAPI**

**BUDI SETIAWAN
NIM : 22010119510014**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNDIP
SEMARANG
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN

**ATORVASTATIN SEBAGAI PROFILAKSIS TROMBOSIS VENA DALAM
PADA PASIEN KANKER RISIKO TINGGI TROMBOSIS
YANG MENJALANI KEMOTERAPI**

Di susun oleh :
BUDI SETIAWAN
NIM 22010119510014
(Kelas Kedokteran)

Telah disetujui dan dinyatakan lulus pada tanggal 8 Juli 2022 oleh Tim Penguji
Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Promotor

Ko Promotor

Prof. dr. Catharina Suharti, PhD, Sp.PD, K-HOM, FINASIM
Prof. dr. Rahajuningsih Dharma Setiabudy,
Sp.PK(K), DSc, FACT

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Ketua Program Studi
Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S (K) NIP. 196607201995121001
Prof. Dr. dr. Tri Indah Winarni, M.Si.Med, PA NIP. 196605101977062001

HALAMAN PENGESAHAN

ATORVASTATIN SEBAGAI PROFILAKSIS TROMBOSIS VENA DALAM PADA PASIEN KANKER RISIKO TINGGI TROMBOSIS YANG MENJALANI KEMOTERAPI

Di susun oleh :
BUDI SETIAWAN
NIM 22010119510014

TIM PENGUJI

1. Dr. dr. Trilaksana Nugroho, M.Kes, Sp.M (K), FISCAM
(Ketua Sidang) 1.
2. Prof. Dr. dr. Aru Wisaksono Sudoyo, Sp.PD, K-HOM,
FINASIM, FACP
(Penguji) 2.
3. Prof. Dr. dr. Tri Indah Winarni, M.Si.Med, PA
(Penguji) 3.
4. Prof. Dr. dr. Ign. Riwanto, Sp.BD
(Penguji) 4.
5. Prof. dr. Catharina Suharti, PhD, Sp.PD, K-HOM,
FINASIM
(Promotor) 5.
6. Prof. dr. Rahajuningsih Dharma Setiabudy,
Sp.PK(K), DSc, FACT
(Ko Promotor) 6.

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Budi Setiawan

NIM : 22010119510014

Mahasiswa : Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Dengan ini menyatakan bahwa disertasi berjudul :

ATORVASTATIN SEBAGAI PROFILAKSIS TROMBOSIS VENA DALAM PADA PASIEN KANKER RISIKO TINGGI TROMBOSIS YANG MENJALANI KEMOTERAPI

Adalah karya ilmiah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik Doktor di perguruan tinggi manapun.

1. Disertasi ini adalah murni gagasan, rumusan dan hasil penelitian saya serta dilakukan tanpa bantuan orang lain, kecuali Promotor, Ko-Promotor, dan Narasumber.
2. Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan menyebutkan nama pengarang dan judul aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.
3. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang saya peroleh dan sanksi lain sesuai dengan norma yang berlaku di Universitas Diponegoro Semarang.

Semarang, Juli 2022

Yang membuat pernyataan

Budi Setiawan

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkah dan rahmat-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan disertasi ini sebagai salah satu syarat gelar Doktor Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Kami menyadari tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak awal sampai akhir penyusunan disertasi ini, sangatlah sulit bagi kami untuk bisa menyelesaikan tugas ini, sehingga kami ingin mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas bimbingan, bantuan, masukan dan arahan kepada :

1. Prof. Dr. H Yos Johan Utama SH. M.Hum selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan dalam mengikuti pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan.
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, SpS (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan dalam mengikuti pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan.
3. Prof. Dr. dr. Tri Indah Winarni, MSi.Med, PA selaku Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dan juga sebagai penguji dan dr. Endang Mahati, MSc, PhD selaku sekretaris Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Semarang yang sudah memberikan ijin dan memfasilitasi kami dalam mengikuti pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan dan Dr. dr. Fifin Luthfia Rahmi M.S. Sp.M (K) selaku Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang sebelumnya yang telah menerima dan memberikan kesempatan pada kami untuk mengikuti pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan.
4. drg. Farichah Hanum, MKes selaku Direktur Utama RS dr. Kariadi dan jajarannya yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan dan dr. Agus Suryanto, SpPD, K-P, MARS selaku Direktur

Utama RS dr. Kariadi sebelumnya yang telah memberikan ijin dalam mengikuti pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan.

5. dr. Bambang Wibowo Sp.OG (K), MARS selaku Direktur Jendral Pelayanan Kesehatan Kementerian Kesehatan atas kesempatan dan ijin yang diberikan dalam mengikuti pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan.
6. Prof. dr. Catharina Suharti, PhD, SpPD, K-HOM, FINASIM, sebagai Promotor penelitian atas semua dukungan yang diberikan, doa, waktu, dorongan semangat, bantuan, petunjuk dan bimbingannya selama masa pendidikan dan penyelesaian disertasi ini.
7. Prof. dr. Rahajuningsih Dharma Setiabudy, SpPK, DSc, FACT sebagai Ko Promotor atas semua waktu yang diberikan, semangat, petunjuk dan bimbingannya selama masa pendidikan dan penyelesaian disertasi ini.
8. Prof. Dr. dr. Ig. Riwanto, SpB-KBD sebagai penguji penelitian atas semua yang diberikan, semangat, petunjuk dan bimbingannya selama masa pendidikan dan penyelesaian disertasi ini.
9. Prof. dr. Edi Dharmana, M.Sc, PhD, SpParK (Almarhum) sebagai penguji penelitian atas semua yang diberikan, semangat, petunjuk, dan bimbingannya selama masa pendidikan dan penyelesaian disertasi ini.
10. Prof. Dr. dr. Aru Wisaksono Sudoyo, SpPD, K-HOM, FINASIM, FACP sebagai penguji penelitian atas bimbingannya selama penyelesaian disertasi ini.
11. Prof. Dr. dr. Soeharyo Hadisaputro, SpPD, KPTI atas bimbingannya selama masa pendidikan dan penyelesaian disertasi ini.
12. dr. Mika L Tobing, SpPD, K-HOM, FINASIM, senior dan pendidik di Sub Bagian Hematologi Onkologi Medik KSM/Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas semua doa, bimbingan, bantuan dan dorongan yang diberikan selama menempuh pendidikan baik SP1, SP2 dan S3.
13. dr. Suyono, SpPD, K-HOM, senior dan pendidik di Sub Bagian Hematologi Onkologi Medik KSM/Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUP dr. Kariadi/FK UNDIP atas bimbingan dan nasehat-nasehatnya selama ini.
14. Dr. dr. Damai Santosa, SpPD, KHOM, FINASIM selaku Kepala Sub Bagian Hematologi Onkologi Medik, KSM/Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUP dr.

Kariadi/FK UNDIP atas bantuan dan dorongan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian disertasi ini.

15. dr. Eko Adhi Pangarsa, SpPD, K-HOM, FINASIM atas kerjasama, bantuan, arahan selama menempuh pendidikan dan sebagai satu tim di Sub Bagian Hematologi Onkologi Medik, KSM/Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUP dr. Kariadi/FK UNDIP.
16. Dr. dr. Muchlis AU Sofro Sp.PD, K-PTI, FINASIM selaku Kepala KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan semangat dan arahan selama menempuh pendidikan dan Dr. dr. Lestariningsih, SpPD, K-GH, selaku Kepala KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP dr. Kariadi Semarang sebelumnya yang telah memberikan izin untuk mengikuti pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan.
17. Dr. dr. K. Heri Nugroho HS, SpPD, K-EMD selaku Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP Semarang yang telah memberikan arahan selama menempuh pendidikan.
18. Terimakasih kepada Guru-guru kami di KSM/Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUP dr. Kariadi/FK UNDIP Semarang yang senantiasa meluangkan waktu, pikiran, dan kesabaran dalam mendidik dan membimbing selama menempuh pendidikan dari Sp-1, Sp-2 dan penyelesaian disertasi S3.
19. Prof. Dr. dr. Banundari Rachmawati, SpPK (K) selaku Kepala Laboratorium GAKI Rumah Sakit Nasional Diponegoro yang sudah mengizinkan saya menggunakan fasilitas GAKI RSND dalam menyelesaikan disertasi saya.
20. Kedua orang tua Bapak Alm. Slamet Widodo, BA dan Ibunda Sumini tercinta yang atas doa restu, bimbingan dan dukungan selama menempuh pendidikan.
21. Bapak Mertua Mulyadi dan Ibunda Sugeng Windarningsih atas semua bantuan, dukungan dan doa restu selama menempuh pendidikan dari awal hingga akhir.
22. Istri tercinta KOMPOL dr. Yayuk Sulistyaningsih beserta kedua buah hati saya Diondra Eka Rizkiawan, S.Ked dan Laras Dianita Permata, terima kasih atas doa, pengorbanan, dorongan dan pengertian kalian yang begitu dalam selama menempuh pendidikan.

23. Seluruh pasien kanker yang telah bersedia berpartisipasi secara sukarela dalam penelitian sehingga disertasi ini bisa terselesaikan dengan baik.
24. dr. Widi Budianto, SpPD, dr. Tri Wahyu Sukarnowati, SpPD, dr. Amelia KW Manurung, dr. Alif Adlan Zulizar, terima kasih atas bantuan dan dukungannya dalam satu tim sebagai asisten penelitian sehingga penelitian ini berjalan lancar dan juga dr. Ridho M Naibaho, SpPD, dr. Daniel Rizky, SpPD atas dukungan dan bantuannya selama penelitian berlangsung.
25. Seluruh residen PPDS Ilmu Penyakit Dalam yang sudah membantu, memberikan dukungan, semangat dalam menyelesaikan disertasi ini.
26. Seluruh staf administrasi KSM/Departemen Ilmu Penyakit dalam RSUP dr. Kariadi /FK UNDIP Semarang yang telah membantu dalam proses pendidikan.
27. Seluruh staf administrasi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan yang telah membantu dalam proses pendidikan.
28. Semua pihak yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu atas semua kerjasama selama kami menempuh pendidikan.

Saya menyadari bahwa disertasi ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu sumbang saran dari para pembimbing dan pembaca akan sangat berguna bagi perbaikan di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan berkah dan kemurahan-Nya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Juli 2022

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Persetujuan	ii
Halaman Pengesahan	iii
Pernyataan Orisinalitas.....	iv
Kata Pengantar.....	v
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel	xv
Daftar Gambar	xviii
Daftar Grafik	xx
Glossary	xxi
Daftar Singkatan	xxii
<i>Conflict of Interest</i>	xxv
Kata Mutiara.....	xxvi
Abstrak.....	xxvii
Abstract.....	xxviii
Ringkasan.....	xxix
Executive Summary	xxxvii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Identifikasi Masalah	9
C. Rumusan Masalah	12
1. Rumusan Masalah Umum.....	12
2. Rumusan Masalah Khusus	12
D. Orisinalitas Penelitian	13
E. Tujuan Penelitian.....	17
1. Tujuan Umum	17
2. Tujuan Khusus	18
F. Manfaat Penelitian	19
1. Ilmu Pengetahuan	19

2. Umum	19
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.	20
A. Trombosis terkait kanker	20
1. Pendahuluan	20
2. Faktor risiko	21
3. Patofisiologi	23
a. Overview sistem hemostasis	23
b. Aktivasi sistem hemostatik pada kanker	27
c. Patofisiologi kemoterapi menyebabkan trombosis	27
d. Peran inflamasi pada kejadian trombosis pasien kanker	31
i. Stasis pembuluh darah	33
ii. Cedera pembuluh darah	35
iii. Hiperkoagulabilitas darah	40
4. Biomarker respon inflamasi dan aktivitas koagulasi pada TEV	47
a. NF- κ B pada TEV	48
b. IL-6 pada TEV	48
c. CRP pada TEV	49
d. <i>Tissue Factor</i> pada TEV	50
e. F1+2 pada TEV	51
f. D Dimer pada TEV	51
B. Diagnosis trombosis terkait kanker	52
1. Anamnesis	52
2. Pemeriksaan fisik	52
3. Pemeriksaan penunjang	52
4. Skoring Well	53
5. Diagnosis TVD	53
6. Diagnosis banding	54
7. Penatalaksanaan	54
a. Non farmakologis	54
b. Farmakologis	55
i. Profilaksis	56

1) Profilaksis untuk pasien medis	56
2) Profilaksis untuk pasien kanker yang akan menjalani kemoterapi	56
3) Profilaksis pada pasien kanker yang akan menjalani operasi	57
ii. Terapi pasien kanker yang terbukti TEV dan pencegahan sekunder..	58
iii. Kontraindikasi obat antikoagulan	58
1) Kontraindikasi absolut	58
2) Kontraindikasi relatif	59
3) Pasien dengan kondisi dimana antikoagulan tidak jelas manfaatnya	59
4) Nilai dan karakteristik pasien	59
iv. Monitoring pemberian terapi antikoagulan	61
C. Peran Faktor Xa (FXa) dan inhibitor FXa pada proses inflamasi	61
1. Peran FXa dan inhibitor FXa pada proses inflamasi	61
2. Inhibitor FXa : Rivaroxaban.....	68
a. Indikasi	68
b. Farmakodinamik	68
c. Farmakokinetik	69
d. Dosis	69
e. Monitoring	69
f. Kontraindikasi	69
D. Statin	70
1. Peran Statin untuk profilaksis dan terapi TEV	70
2. Atorvastatin	78
a. Definisi	78
b. Farmakokinetik Atorvastatin	78
c. Toksisitas Atorvastatin	79
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN	
HIPOTESIS.....	81
A. Kerangka Teori	81
B. Kerangka Konsep	85
C. Hipotesis.....	87
1. Hipotesis mayor	87

2. Hipotesis minor	87
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	89
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	89
B. Tempat dan Waktu	90
C. Populasi dan Sampel	90
1. Populasi.....	90
2. Sampel.....	90
D. Kriteria Inklusi	91
E. Kriteria Eksklusi.....	92
F. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik	93
G. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel Penelitian	93
H. Definisi Operasional	94
I. Prosedur Pemberian Intervensi.....	97
J. Cara pengumpulan data dan sampel penelitian	97
K. Cara Pengukuran Sampel Penelitian	100
L. Alur Penelitian	102
M. Penilaian efektifitas dan keamanan Atorvastatin dan Rivaroxaban	102
1. <i>Primary efficacy end point</i>	102
2. <i>Secondary efficacy end point</i>	103
3. <i>Primary safety end point</i>	103
4. <i>Secondary safety end points</i>	103
N. Pengolahan dan analisis data.....	104
1. Pengolahan data	104
2. Analisis Data.....	104
BAB V. HASIL PENELITIAN	108
A. Demografi dan Karakteristik Populasi Penelitian	108
B. Pengaruh Pemberian Atorvastatin terhadap Kejadian Trombosis Vena Dalam	119
1. <i>Primary efficacy end point</i>	119
2. <i>Secondary efficacy end point</i>	120
3. <i>Primary safety end point</i>	121

4. <i>Secondary safety end points</i>	122
5. Evaluasi Efek Samping Pemberian Atorvastatin	125
C. Pengaruh Pemberian Atorvastatin Terhadap Respon Inflamasi dan Aktivitas Koagulasi	127
1. Perbandingan Efektivitas Atorvastatin dan Rivaroxaban Terhadap Kadar IL-6.....	127
2. Perbandingan Efektivitas Atorvastatin dan Rivaroxaban Terhadap Kadar CRP	130
3. Perbandingan Efektivitas Atorvastatin dan Rivaroxaban Terhadap Kadar TF	133
4. Perbandingan Efektivitas Atorvastatin dan Rivaroxaban Terhadap Kadar F1+2	137
5. Perbandingan Efektivitas Atorvastatin dan Rivaroxaban Terhadap Kadar D Dimer	140
6. Hubungan antara biomarker inflamasi dan aktivasi koagulasi	143
7. Jenis Kanker Pada Kelompok Atorvastatin dan Kelompok Rivaroxaban Berdasarkan Katagori Delta Biomarker Inflamasi dan Aktivasi Koagulasi	145
D. Analisis <i>Cost- effectiveness</i>	146
BAB VI. PEMBAHASAN	150
A. Perbandingan Efektivitas Atorvastatin dan Rivaroxaban terhadap Kejadian TVD	150
B. Perbandingan Efektivitas Atorvastatin dan Rivaroxaban Terhadap Kadar IL-6, CRP, TF, F1+2 dan D Dimer	161
C. Perbandingan <i>Cost effectiveness</i> antara Atorvastatin dan Rivaroxaban	174
BAB VII. SIMPULAN DAN SARAN	178
A. Simpulan Umum	178
B. Simpulan Khusus	178
C. Saran	179
DAFTAR PUSTAKA.....	181
LAMPIRAN	193

A. Tabel L1. Hari meninggal Dunia Selama 30 Hari Pengamatan Subyek Penelitian Kelompok Atorvastatin dan Kelompok Rivaroxaban	194
B. Tabel L2. Tabel Jenis Kanker Pada Kelompok Atorvastatin dan Kelompok Rivaroxaban Berdasarkan Katagori Delta Biomarker Inflamasi dan Aktivasi Koagulasi Hari ke-90	195
C. Keterangan Layak Etik	199
D. Surat Ijin Melaksanakan Penelitian	200
E. <i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Study</i> (ISRCTN) <i>Study Record 39181</i>	206
F. Persetujuan / Penolakan Menjadi Subyek Penelitian.....	210
G. <i>Case Report Form</i>	213
H. Hasil Pemeriksaan Kadar IL-6, CRP, TF, F1+2, dan D-dimer.....	233
I. Analisis Data.....	245

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Daftar penelitian terdahulu yang membuktikan peran statin terhadap respon inflamasi, aktivitas koagulasi dan kejadian TEV	13
Tabel 2.1	Faktor risiko thrombosis pada kanker.....	22
Tabel 2.2	Skoring Well untuk memprediksi TVD	53
Tabel 2.3	Model prediktif TEV terkait kemoterapi pada penderita kanker rawat jalan (Skor risiko Khorana)	55f
Tabel 2.4	Dosis antikoagulan untuk profilaksis dan terapi pasien kanker...	60
Tabel 2.5	Mekanisme efek statin	77
Tabel 2.6	Farmakokinetik Atorvastatin	79
Tabel 4.1	Definisi operasional	94
Tabel 5.1	Demografi dan Karakteristik Dasar Populasi Penelitian	111
Tabel 5.2	Subyek Penelitian yang Tidak Melanjutkan Penelitian	113
Tabel 5.3	Tingkat dan Alasan Penghentian Obat di Awal Sebelum Penelitian Selesai pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	114
Tabel 5.4	Hari Meninggal Dunia Selama 90 Hari Pengamatan Subyek Penelitian Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	115
Tabel 5.5	Demografi dan Karakteristik Dasar Populasi Penelitian Yang Tidak Melanjutkan Penelitian	117
Tabel 5.6	Demografi dan Karakteristik Dasar Populasi Penelitian Yang Melanjutkan Penelitian	118
Tabel 5.7	<i>Primary efficacy end point</i> selama 90 hari periode pengamatan.	119
Tabel 5.8	<i>Secondary efficacy end point</i> selama 90 hari periode pengamatan	121
Tabel 5.9	<i>Primary Safety End Point</i> Selama 90 Hari Periode Pengamatan	122
Tabel 5.10	<i>Secondary Safety End Point</i> 90 Hari Periode Pengamatan	123
Tabel 5.11	<i>Primary Safety End Point</i> dan <i>Secodary Safety End Point</i> Selama 90 Hari Periode Pengamatan	123

Tabel 5.12	Lokasi perdarahan pada kelompok atorvastatin dan kelompok Rivaroxaban.....	125
Tabel 5.13	Data Dasar dan Bulan ke-3 Kadar Biomarker Fungsi Hati, Profil Lemak Darah dan Kejadian Miopati	126
Tabel 5. 14	Data Dasar Kadar Biomarker Respon Inflamasi dan Aktivitas Koagulasi	127
Tabel 5.15	Perbandingan Efektivitas Atorvastatin dan Rivaroxaban Terhadap Kadar IL -6	129
Tabel 5.16	Perbandingan Efektifitas Atorvastatin dan Rivaroxaban Terhadap Kadar IL-6 Berdasarkan Katagori Delta Kadar IL-6 Hari ke-90	130
Tabel 5.17	Perbandingan Efektivitas Atorvastatin dan Rivaroxaban terhadap Kadar CRP	132
Tabel 5.18	Perbandingan Efektivitas Atorvastatin dan Rivaroxaban terhadap Kadar CRP Berdasarkan Katagori Delta Kadar CRP Hari Ke-90	133
Tabel 5.19	Pengaruh Pemberian Atorvastatin Dibandingkan Rivaroxaban terhadap Kadar TF.....	135
Tabel 5.20	Perbandingan Efektivitas Atorvastatin dan Rivaroxaban terhadap Kadar TF Berdasarkan Katagori Delta Kadar TF Hari Ke-90	137
Tabel 5.21	Perbandingan Efektivitas Atorvastatin dan Rivaroxaban terhadap Kadar F1+2	139
Tabel 5.22	Perbandingan Efektifitas Atorvastatin dan Rivaroxaban Terhadap Kadar F1+2 Berdasarkan Katagori Delta Kadar F1+2 Hari Ke-90	140
Tabel 5.23	Perbandingan Efektifitas Atorvastatin dan Rivaroxaban Terhadap Kadar D-dimer	142
Tabel 5.24	Perbandingan Efektifitas Atorvastatin dan Rivaroxaban Terhadap Kadar D-dimer Berdasarkan Katagori Delta Kadar D-dimer Hari Ke-90	143

Tabel 5.25	Hubungan Antara Kadar Delta Biomarker Inflamasi dan Biomarker Koagulasi Hari ke-90	144
Tabel 5.26	Analisis Rata-rata Biaya Obat Penelitian pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol Pada 90 Hari Periode Pengamatan	147
Tabel 5.27	Presentase Efektivitas Terapi Tromboprofilaksis pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol pada 90 Hari Periode Pengamatan	148
Tabel 5.28	Hasil ACER	148

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Sistem hemostasis	24
Gambar 2.2. Kaskade koagulasi.....	26
Gambar 2.3. Efek protrombotik kemoterapi	31
Gambar 2.4. Mekanisme imunologi inisiasi trombosis vena dalam	34
Gambar 2.5. Aktivasi NF- κ B oleh agen inflamasi, karsinogen, promotor tumor, protein virus, <i>stress</i> , obat kemoterapi dan radiasi	37
Gambar 2.6. Jalur kanonik dan nonkanonik pada pensinyalan NF- κ B	38
Gambar 2.7. NF- κ B, mediator pusat yang berperan pada perkembangan dan progresi inflamasi.....	39
Gambar 2.8. Proses adhesi sel leukosit di endotel	41
Gambar 2.9. Hubungan inflamasi dan thrombosis.....	43
Gambar 2.10. Langkah langkah hemostasis pada kanker	45
Gambar 2.11. Biomarker hemostasis memainkan peran fungsional dalam perkembangan kanker	46
Gambar 2.12. Alur diagnosis TVD	54
Gambar 2.13. Peran protease koagulasi dan <i>downstream pathway</i> dalam penyakit inflamasi	63
Gambar 2.14. Pensinyalan PAR oleh protease koagulan dan fibrinolisis.....	64
Gambar 2.15. Representasi skematis dari respon pensinyalan yang dimediasi FXa pada penyakit inflamasi.....	68
Gambar 2.16. Regulasi siklus Rho GTPase.....	71
Gambar 2.17. Peran statin sebagai antikoagulan	72
Gambar 2.18. Jalur NF- κ B dan mekanisme targetnya pada adenokarsinoma kolon.....	73
Gambar 2.19. Mekanisme statin sebagai obat anti trombotik	74
Gambar 3.1. Kerangka teori.....	84
Gambar 3.2. Kerangka konsep.....	86
Gambar 4.1. Rancangan penelitian	89
Gambar 4.2. Doppler <i>color-flow</i> vena	101

Gambar 4.3. Alur penelitian.....	102
Gambar 5.1. <i>Consort</i> Penelitian	109
Gambar 5.2. Alasan penghentian obat di awal sebelum penelitian selesai pada kelompok perlakuan dan kelompok control	114
Gambar 5.3. <i>Primary efficacy end point</i> selama 90 hari periode pengamatan	120
Gambar 5.4. <i>Secondary efficacy end point</i> selama 90 hari periode pengamatan....	121
Gambar 5.5. <i>Primary Safety End Point</i> dan <i>Secondary Safety End Point</i> selama 90 hari periode pengamatan	124
Gambar 5.6. Perbandingan Efektivitas Atorvastatin dan Rivaroxaban terhadap median Kadar IL-6	129
Gambar 5.7 Perbandingan efektivitas atorvastatin dan rivaroxaban terhadap median kadar CRP	132
Gambar 5.8. Perbandingan efektifitas atorvastatin dan rivaroxaban terhadap median kadar TF	136
Gambar 5.9. Perbandingan efektivitas atorvastatin dan rivaroxaban terhadap median kadar F1 +2	139
Gambar 5.10. Perbandingan efektivitas atorvastatin dan rivaroxaban terhadap median kadar D Dimer	142
Gambar 5.11. <i>Scattter plot</i> hubungan antara delta IL6 dan delta F1+2 hari ke-90 Kelompok atorvastatin.....	144
Gambar 5.12 <i>Scattter plot</i> hubungan antara delta CRP dan delta F1+2 hari ke-90 Kelompok atorvastatin	145
Gambar 5.13. <i>Scattter plot</i> hubungan antara delta CRP dan delta D-dimer hari ke-90 kelompok rivaroxaban	145
Gambar 5.14. Diagram Efektivitas Biaya	149

GLOSSARY

Atorvastatin	: merupakan obat generasi kedua statin, adalah inhibitor reversibel sintesis dari enzim microsomal HMG-CoA reductase.
Antikoagulan	: adalah obat yang berfungsi mencegah penggumpalan darah. Obat ini bekerja dengan cara menghambat kerja protein yang terlibat dalam proses pembekuan darah.
CRP	: merupakan protein fase akut yang merupakan petanda inflamasi sistemik dan kerusakan jaringan.
D Dimer	: merupakan produk degradasi fibrin yang meningkat pada trombosis
F1+2	: merupakan fragmen protrombin yang dihasilkan selama konversi dari protrombin ke trombin dan pemeriksaan yang spesifik untuk aktivasi koagulasi.
Faktor Xa	: merupakan proenzim faktor X yang telah diaktifkan oleh faktor IXa dan VIIa pada kaskade koagulasi untuk membentuk bekuan fibrin dan menghentikan perdarahan.
IL-6	: merupakan salah satu sitokin proinflamasi yang mengatur respon fase akut dan menginduksi sejumlah protein fase akut, termasuk CRP.
Inflamasi	: merupakan mekanisme tubuh dalam melindungi diri dari patogen, seperti virus, bakteri, jamur protozoa dan non patogen seperti jaringan atau sel yang rusak, tumor atau kanker.
Koagulasi	: merupakan proses pembekuan darah untuk menghentikan perdarahan.
NF- κ B	: merupakan protein yang berperan sentral pada inflamasi, mempengaruhi proliferasi, survival dan metastasis.
Pleiotropik	: berasal dari bahasa Yunani yaitu pleion yang berarti lebih dan tropy yang berarti respon atau rangsangan. Efek pleiotropik didefinisikan sebagai gen tunggal yang mempengaruhi beberapa sistem atau menentukan lebih dari satu fenotip seperti statin sebagai selain sebagai terapi untuk menurunkan kolesterol, juga memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, antiproliferasi, dan antitrombosis.
<i>Primary efficacy end point</i>	: adalah terjadinya penurunan kejadian TVD tungkai proksimal atau asimtomatik yang terdiagnosis secara obyektif dengan USG Doppler pada tungkai bawah, TVD bergejala pada extremitas atas atau TVD distal pada extremitas bawah, emboli paru bergejala atau insidental, dan kematian akibat TEV.
<i>Primary safety end point</i>	: adalah terjadinya perdarahan mayor yang sesuai dengan kriteria dari <i>International Society on Thrombosis and Hemostasis</i> (ISTH). Perdarahan mayor didefinisikan sebagai perdarahan yang jelas secara klinis berhubungan dengan 1) penurunan hemoglobin 2 g / dL atau lebih, atau 2) transfusi 2 atau lebih unit sel darah merah, atau 3) terjadinya perdarahan di lokasi kritis

- seperti di intrakranial, intraspinal, intraokular, perikardial, intra-artikular, intramuskular dengan sindrom kompartemen, retroperitoneal, atau 4) kondisi yang fatal.
- Secondary efficacy end point* : adalah terjadinya penurunan kejadian TEV bergejala dan kondisi yang relevan secara klinis yang tidak termasuk dalam *primary efficacy end point*, seperti kematian karena sebab apa pun, ditemukan tromboemboli arteri, dan ditemukan tromboemboli viseral.
- Secondary safety end points* : adalah persentase pasien dengan perdarahan non-mayor yang relevan secara klinis seperti kriteria ISTH, perdarahan minor, dan perdarahan selama periode intervensi. Perdarahan non-mayor yang relevan secara klinis didefinisikan sebagai perdarahan nyata yang tidak memenuhi kriteria perdarahan mayor tetapi berhubungan dengan 1) intervensi medis, 2) kontak tidak terjadwal (kunjungan atau panggilan telepon) dengan dokter, 3) penghentian sementara obat penelitian, atau 4) ketidaknyamanan seperti nyeri, atau gangguan aktivitas kehidupan sehari-hari.
- Tromboemboli Vena : adalah kondisi terbentuknya trombus (bekuan darah) di pembuluh darah vena.
- Trombosis Vena Dalam : adalah kondisi terbentuknya trombus di pembuluh darah vena, biasanya terjadi di pembuluh darah kaki atau panggul.

DAFTAR SINGKATAN

ACER	: <i>Average Cost-Effectiveness Ratio/</i>
ADAMTS13	: <i>A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif, 13</i>
ADP	: <i>Adenosine diphosphat.</i>
AP-1	: <i>Activator protein-1</i>
ARTEMIS	: <i>Arixtra for Thromboembolism Prevention in a Medical Indications Study</i>
ASCO	: <i>American Society of Clinical Oncology</i>
AT	: <i>Antithrombin</i>
bFGF	: <i>basic Fibroblast growth factor</i>
BCA	: <i>Bichinchomonic acid</i>
CATS	: <i>Cancer and Thrombosis Study</i>
CEA	: <i>Cost Effectiveness Analysis</i>
CLR	: <i>C-type lectin receptors</i>
CRP	: <i>C-reaktif protein</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
COVID -19	: <i>Coronavirus Disease of 2019</i>
CYP450	: <i>Cytochrome P450</i>
CLR	: <i>C-type lectin receptors</i>
CRP	: <i>C- Reactive Protein</i>
CTEPH	: <i>Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>
CK	: <i>Creatinin kinase</i>
CVA	: <i>Cardiovascular accident</i>
CXCL	: <i>Chemokine (C-X-C motif) ligand</i>
CVC	: <i>Central venous catheter</i>
CTCs	: <i>Circulating Tumor Cells</i>
DAMPs	: <i>Danger-associated molecular patterns</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DOAC	: <i>Direct oral anticoagulant</i>
DVT	: <i>Deep Vein Thrombosis</i>
ECOG	: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EP	: <i>Emboli paru</i>
ESA	: <i>Erythropoetin stimulating factor</i>
E-sel	: <i>E-selectin</i>
EGF	: <i>Epidermal growth factor</i>
ERK	: <i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
eNOS	: <i>endothelial nitric oxide synthase</i>
5 FU	: <i>5 Fluoro uracil</i>
F1+2	: <i>Prothrombin fragmen F 1 +2</i>
FXa	: <i>Factor Xa</i>
FpA	: <i>Fibrinopeptide A</i>
FGFR-1	: <i>fibroblast growth factor receptor-1</i>
HR	: <i>Hazard ratio</i>
HGF	: <i>Hepatocyte growth factor</i>
HK	: <i>High-molecular weight kininogen</i>

HMG CoA	: <i>3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA</i>
HIF-1 α	: <i>Hypoxia-inducible factor-1α</i>
HUVECs	: <i>Human umbilical vein endothelial cells</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular adhesion molecule-1</i>
ICER	: <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio/</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-8	: <i>Interleukin 8</i>
IRF3	: <i>Interferon regulatory factor 3</i>
ISTH	: <i>International Society on Thrombosis and Hemostasis</i>
ITAC	: <i>International Initiative on Thrombosis and Cancer</i>
ITT	: <i>Intention-to-treat</i>
IVC	: <i>Inferior vena cava</i>
IFN- γ	: <i>Interferon gamma</i>
JAK	: <i>Janus kinase</i>
JUPITER	: <i>Justification for the Use of Statin Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin</i>
KLF2	: <i>Kruppel-like factor 2</i>
LDL	: <i>Low density lipoprotein</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharides</i>
LLT	: <i>Lipid lowering therapy</i>
LOCF	: <i>Last observation carried forward</i>
LMWH	: <i>Low molecular weigh heparin</i>
MEDENOX	: <i>Medical Patients with Enoxaparin</i>
MP	: <i>Micro particle</i>
MPO	: <i>Myeloperoxidase</i>
MMPs	: <i>Matrix metalloproteinases</i>
MC	: <i>Mast cell</i>
MCP-1	: <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
MIP-2	: <i>Macrophage Inflammatory Protein-2</i>
MIF	: <i>macrophage migration inhibitory factor</i>
MadCAM	: <i>Mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MET	: <i>Mesenchymal epithelial transition</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide 2'-phosphate</i>
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NSAID	: <i>Non steroid anti inflammation drugs</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa-B</i>
NETs	: <i>Neutrophil extracellular traps</i>
NLRs	: <i>NOD-like receptors</i>
oxLDL	: <i>oxidized low-density lipoprotein</i>
OR	: <i>Odds ratio</i>
PLA2	: <i>Phospholipase A2</i>
PAMP	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PTS	: <i>Post thrombotic syndrome</i>
PK	: <i>Prekallikrein</i>

PAI-1	: <i>Plasminogen activator inhibitor</i>
PAR	: <i>Protease-activated receptor</i>
PCh	: <i>Phosphocholine</i>
PREVENT	: <i>Prevention of VTE in Immobilized Patients</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and Tensin homolog deleted on chromosome Ten</i>
PTHI	: <i>Perhimpunan Trombosis Hemostasis Indonesia</i>
PTS	: <i>Post thrombotic syndrome (</i>
PRR	: <i>Pattern-recognition receptors</i>
RIG	: <i>Retinoic acid-inducible gene</i>
RLRs	: <i>Retinoic acid-inducible gene (RIG)-I-like receptors (RLRs)</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
ROI	: <i>Reactive oxygen intermediates</i>
RCT	: <i>Randomized controlled trials</i>
sP-selectin	: <i>soluble P-selectin</i>
STAT	: <i>Signal transducer and activator of transcription</i>
SMCs	: <i>Smooth muscle cells</i>
S1P	: <i>Sphingosine-1 phosphate</i>
SST	: <i>Serum separate tube</i>
TAT	: <i>Thrombin antithrombin complex</i>
TF	: <i>Tissue factor</i>
TFPI	: <i>Tissue factor pathway inhibitor</i>
TAFI	: <i>Thrombin activatable fibrinolytic inhibitor</i>
TG	: <i>Thrombin generation</i>
TEV	: <i>Tromboemboli Vena</i>
TVD	: <i>Trombosis vena dalam</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor-α</i>
TLRs	: <i>Toll-like receptors</i>
TGF β	: <i>transforming growth factor β</i>
UFH	: <i>Unfractionated heparin</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
vWF	: <i>von Willebrand factor</i>
VCAM-1	: <i>Vascular cell adhesion molecule 1</i>
VECA	: <i>Vascular endothelial cell activation</i>
VSMC	: <i>Vascular smooth muscle cell</i>
vWF	: <i>Von Willebrand Factor</i>
WPB	: <i>Weibel-Palade Body</i>

CONFLICT OF INTEREST

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Budi Setiawan

NIM : 30000113510022

Mahasiswa : Program Doktor Ilmu Kedokteran Kesehatan

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Dengan ini menyatakan bahwa:

Penulis tidak memiliki keterlibatan dalam organisasi apapun yang memiliki kepentingan finansial atau kepentingan non finansial terhadap materi yang dibahas dalam penelitian ini.

Semarang, Juli 2022

Yang membuat pernyataan

Budi Setiawan

Seandainya pun seorang manusia ditakdirkan untuk menjadi seorang tukang sapu jalan, hendaknya dia menyapu jalan sesempurna Michelangelo ketika melukis, seindah Bethoven ketika menciptakan musiknya, dan seagung Shakespeare ketika menuliskan puisi-puisinya.

*Dia harus menyapu jalanan dengan begitu baiknya sehingga semua yang di langit dan di bumi ini ibaratnya terhenti untuk mengagumi dedikasi dan karyanya.
“Di sana ada seorang tukang sapu yang mengerjakan semua pekerjaannya dengan luar biasa.”*

Martin Luther King

ABSTRAK

Latar Belakang: Trombosis vena dalam (TVD) adalah komplikasi yang sering terjadi pada kanker. Tromboprolifaksis pasien kanker sudah direkomendasikan tetapi penggunaannya oleh klinisi rendah, karena biaya, komplikasi perdarahan, dan keengganan memberikan injeksi pada antikoagulan injeksi. Inflamasi berperan pada patogenesis trombosis terkait kanker. Statin memiliki efek anti-inflamasi dengan menurunkan sitokin pro-inflamasi, sehingga statin memungkinkan digunakan sebagai terapi trombolifaksis pasien kanker yang menjalani kemoterapi.

Tujuan: Membandingkan efektivitas atorvastatin dengan rivaroxaban untuk mencegah TVD pasien kanker risiko tinggi trombosis yang menjalani kemoterapi.

Metodologi: Penelitian *randomized controlled trial, double-blind*, pada pasien kanker risiko tinggi trombosis yang menjalani kemoterapi. Randomisasi dilakukan untuk menerima atorvastatin 20 mg atau rivaroxaban 10 mg setiap hari sampai dengan 90 hari. USG Doppler dilakukan 90 hari setelah kemoterapi. Kadar plasma IL-6, CRP, TF, F1+2, dan D-dimer diukur sehari sebelum kemoterapi, 30, 60, dan 90 hari setelah kemoterapi. Analisis efektivitas biaya dilakukan untuk melihat efektivitas biaya atorvastatin dibandingkan rivaroxaban.

Hasil: Delapan puluh enam pasien memenuhi syarat menjadi subyek penelitian. Terdapat penurunan kejadian TVD yaitu hanya 1 dari 42 pasien (2,3%) pada kelompok atorvastatin dan 1 dari 44 (2,2%) pada kelompok rivaroxaban (Odds Ratio [OR], 0,953; 95% confidence interval [CI], 0,240-3,971; $p = 1,000$). Terdapat perbedaan bermakna kejadian perdarahan mayor yaitu pada 2 dari 42 pasien (4,8%) pada kelompok atorvastatin dan pada 12 dari 44 (27,3%) pada kelompok rivaroxaban (OR, 0,257; 95% CI, 0,07-0,94; $p=0,007$). Delta kadar plasma IL-6, CRP, TF, F1+2, dan D-dimer pada kelompok atorvastatin tidak berbeda bermakna dibandingkan pada kelompok rivaroxaban ($p>0,05$). Rasio efektivitas biaya rata-rata penggunaan atorvastatin lebih rendah dibandingkan dengan rivaroxaban.

Kesimpulan:

Atorvastatin tidak berbeda bermakna dengan rivaroxaban dalam menurunkan kejadian TVD, risiko perdarahan lebih rendah dan hemat biaya untuk trombolifaksis pasien kanker risiko tinggi trombosis yang menjalani kemoterapi.

Kata kunci: kanker, kemoterapi, trombolifaksis, DVT, atorvastatin

ABSTRACT

Background: Deep vein thrombosis (DVT) is a common complication in cancer. Although thromboprophylaxis in cancer patients is recommended by the guidelines, the use of thromboprophylaxis by clinicians is limited, due to cost, bleeding complications, and reluctance to give injectable anticoagulants. Inflammation play essential roles in the pathogenesis of cancer-associated thrombosis. Statins have anti-inflammatory effects by decreasing proinflammatory cytokines. Hence, statins can be possibly as thromboprophylaxis therapy in cancer patients undergoing chemotherapy.

Objective: To compare the effectiveness of atorvastatin and rivaroxaban for DVT prevention in high-risk patients with cancer undergoing chemotherapy.

Methods: Double-blind, randomized controlled trial involving high-risk patients with cancer undergoing chemotherapy. Patients would randomly to receive atorvastatin 20 mg or rivaroxaban 10 mg daily for up to 90 days. Doppler ultrasonography was performed 90 days after chemotherapy to diagnose DVT. The plasma levels of IL-6, CRP, TF, F1+2, and D-dimer were measured a day before chemotherapy, 30, 60, and 90 days after chemotherapy. Average cost-effectiveness analysis was carried out to see the cost-effectiveness of atorvastatin compared to rivaroxaban

Results: Eighty six patients who underwent randomization, the primary efficacy end point occurred in 1 of 42 patients (2.3%) in the atorvastatin group and in 1 of 44 (2.2%) in the rivaroxaban group (Odds Ratio [OR], 0.953; 95% confidence interval [CI], 0.240 to 3.971; $p = 1.000$). There was a significant difference in the incidence of major bleeding, 2 of 42 patients (4.8%) in the atorvastatin group and 12 of 44 (27.3%) in the rivaroxaban group (OR, 0.257; 95% CI, 0.07 to 0.94; $p=0.007$). Delta plasma levels of IL-6, CRP, TF, F1+2, and D-dimer in the atorvastatin group which was not significantly different from that in the rivaroxaban group ($p>0.05$). The average cost-effectiveness ratio of using atorvastatin was lower than that of rivaroxaban

Conclusion:

Atorvastatin was not significantly different from rivaroxaban in reducing the incidence of DVT, lower bleeding risk and cost-effective for thromboprophylaxis in high-risk patients with cancer undergoing chemotherapy.

Keywords: cancer, chemotherapy, DVT, thromboprophylaxis, atorvastatin