

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) menyebabkan gangguan sistem pernapasan dengan tingkat infeksi yang beragam dari tanpa manifestasi (asintomatik) hingga manifestasi berat. Tingkat kematian pasien kanker yang terinfeksi virus *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dilaporkan sebesar 6% dibandingkan pada orang sehat di China sebesar 1%. Pasien kanker dilaporkan tiga kali lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dengan kemungkinan prognosis yang lebih buruk daripada individu tanpa kanker karena keadaan immunosupresif sistemik yang disebabkan oleh keganasan dan tatalaksana antikanker, seperti kemoterapi atau pembedahan.¹

Koagulopati pada COVID-19 ditandai dengan peningkatan D-dimer, waktu protrombin (*prothrombin time/PT*) dan gangguan hitung trombosit pada semua pasien dengan infeksi COVID-19. Dari penelitian sebelumnya menemukan sebanyak 183 pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 dan dirawat di rumah sakit menunjukkan tingkat kematian sebesar 11,5% dengan peningkatan D-dimer ditemukan pada lebih dari 71% pasien yang meninggal karena ARDS (*acute respiratory distress syndrome*).²

Pasien kanker lebih rentan infeksi daripada pasien tanpa kanker akibat immunosupresi sistemik yang disebabkan oleh keganasan dan pengobatan kanker seperti kemoterapi dan pembedahan. Oleh karena itu, pasien kanker berisiko lebih tinggi terhadap COVID-19 dan memiliki prognosis yang buruk. Prevalensi kanker di antara pasien COVID-19 di 575 rumah sakit di China adalah 18 dari 1.590 pasien (1,1%), lebih tinggi dibanding dengan prevalensi kanker COVID-19 pada populasi China 285,3 orang (0,29%) dari 100.000 penduduk. Pasien kanker COVID-19 berisiko lebih tinggi untuk kejadian COVID-19 berat dan kritis saat dirawat di ICU.³

Pada pasien kanker, terjadi perubahan sistem hemostasis yang menyebabkan pasien kanker lebih rentan terkena trombosis atau perdarahan. Keganasan ini akan menginduksi proses pro-trombotik, yang meliputi aktivasi kaskade koagulasi dan menstimulasi pengeluaran *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), peningkatan fibrinogen produk degradasi fibrin seperti D-dimer.⁴ Sel kanker dapat mengaktifkan koagulasi melalui berbagai mekanisme, termasuk produksi prokoagulan, proses proagregasi; pelepasan sitokin proinflamasi dan proangiogenik; dan interaksi langsung dengan pembuluh darah dan sel darah melalui molekul adhesi. Kanker merupakan kondisi komorbid berat pada pasien COVID-19, pasien yang dirawat di rumah sakit dengan kanker padat memiliki peluang 34% lebih tinggi untuk meninggal dalam waktu 30 hari setelah diagnosis COVID-19 dibandingkan dengan pasien tanpa kanker. Efek prognostik ini ditemukan pada usia pasien <60 tahun atau pada mereka yang tidak memiliki komorbiditas.⁵

Pada beberapa penelitian menunjukkan kadar D-dimer meningkat pada 33 pasien COVID-19 dengan kanker (57,9%, median: 790 ng / mL). Peningkatan kadar D-dimer berkorelasi positif dengan peningkatan kadar prokalsitonin ($r = 0.456$, $P = 0.002$) dan kadar Interleukin 6 (IL-6) ($r = 0.501$, $P = 0.045$) dan berkorelasi negatif antara kadar D-dimer dan kadar tekanan parsial oksigen (PaO₂) ($r = -0,654$, $P = 0,021$). Peningkatan prokoagulan seperti faktor jaringan, peningkatan aktivitas platelet, kerusakan endotelium dan kelainan aliran darah dapat menyebabkan hiperkoagulasi pada pasien kanker. Pasien kanker dengan status fungsional buruk atau menerima beberapa pengobatan seperti terapi hormonal atau kemoterapi juga berhubungan pada risiko hiperkoagulasi.⁶

Sitokin dan mediator inflamasi akibat reaksi inflamasi terhadap SARS-Cov-2 menyebabkan kerusakan pada sel endotel pembuluh darah paru dan pembuluh darah tepi. Reaksi inflamasi pada aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolisis. Hiperkoagulasi ini berhubungan dengan terjadinya emboli paru yang dapat mengancam jiwa.^{6,7}

Berdasarkan latar belakang diatas, pasien COVID-19 dengan kanker padat dapat menunjukkan hiperkoagulasi yang signifikan dan peningkatan mortalitas. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui hubungan antara kadar marker koagulasi dan fibrinolisis COVID-19 dengan kematian pada pasien kanker padat, di RSUP Dr. Kariadi.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Masalah Umum

Bagaimanakah hubungan antara kadar marker koagulasi dan fibrinolisis pada pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian, di RSUP dr. Kariadi?

1.2.2 Masalah Khusus

1. Bagaimana hubungan antara kadar *prothrombin time* (PT) pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian.
2. Bagaimana hubungan antara kadar *activated partial thromboplastin time* (aPTT) pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian.
3. Bagaimana hubungan antara kadar D-dimer pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian.
4. Bagaimana hubungan antara kadar fibrinogen pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian.
5. Bagaimana hubungan antara kadar trombosit pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis hubungan antara kadar marker koagulasi dan fibrinolisis pada pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian di RSUP dr. Kariadi

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis hubungan antara kadar *prothrombin time* (PT) pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian.
2. Menganalisis hubungan antara kadar *activated partial thromboplastin time* (aPTT) pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian.
3. Menganalisis hubungan antara kadar D-dimer pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian.
4. Menganalisis hubungan antara kadar fibrinogen pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian.
5. Menganalisis hubungan antara kadar trombosit pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi baru tentang hubungan antara kadar marker koagulasi dan fibrinolisis pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian di RSUP dr. Kariadi.

1.4.2 Klinis dan Pelayanan Medis

Dengan mengetahui kadar marker koagulasi dan fibrinolisis pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian, sehingga dapat memprediksi risiko kematian dan penanganan trombosis pasien COVID-19 dan kanker padat lebih optimal.

1.4.3 Penelitian

Menambah data penelitian tentang hubungan antara kejadian trombosis pada pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 dengan kejadian kematian.

1.5 Keaslian Penelitian

Dari pencarian literatur yang dilakukan penulis didapatkan beberapa penelitian sebelumnya yang menjadi dasar pemikiran penulis. Beberapa penelitian tersebut sebagai berikut :

Tabel 1. Keaslian penelitian

No	Artikel	Metode	Hasil	Perbedaan
1.	Xiong B, dkk. Prominent Hypercoagulability Associated With Inflammatory State Among Cancer Patients With SARS-CoV-2 Infection. (2020)	Desain: Retrospektif Sampel: 57 pasien kanker dengan COVID-19 dan 141 pasien non-kanker dengan COVID-19 Variabel bebas: Indeks koagulasi Variabel terikat: Parameter inflamasi	Pasien kanker dengan COVID-19 menunjukkan hiperkoagulabilitas yang menonjol terkait dengan peradangan parah, terapi antikoagulan mungkin berguna untuk meningkatkan prognosis dan harus segera digunakan setelah timbulnya hiperkoagulabilitas.	1. Sampel 2. Variabel bebas 3. Variabel terikat
2.	Sorouri M, dkk. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 and cancer history: a propensity score-matched study. (2020)	Desain: Case control Sampel: 53 pasien COVID-19 dengan riwayat kanker dan 106 pasien COVID-19 tanpa kanker Variabel bebas: Karakteristik klinik Variabel terikat: Status mortalitas	Dispnea secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan angka kematian pada subkelompok kanker ($p = 0,013$). Pada kelompok kanker, pasien dengan kanker hematologi memiliki angka kematian 63% sedangkan pasien dengan tumor padat memiliki 37%. Model analisis multivariat untuk prediksi kelangsungan hidup menunjukkan bahwa riwayat kanker, gangguan tingkat kesadaran, takipnea, takikardia, leukositosis, dan trombositopenia dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian.	1. Desain 2. Sampel 3. Variabel bebas
3.	Zhan LL, dkk. Clinical features of COVID-19 in cancer patients within Wuhan, China. (2021)	Desain: Retrospektif Sampel: 18 pasien COVID-19 dengan kanker dan 52 pasien COVID-19 tanpa kanker Variabel bebas: Karakteristik kanker (lama kanker dan terapi kanker)	Kemoterapi dan tindakan bedah tidak memperburuk kondisi pasien COVID-19. Kadar limfosit T CD4 dan NLR dapat digunakan sebagai indikator yang efektif untuk kondisi pasien kanker dengan COVID-19	1. Sampel 2. Variabel bebas 3. Variabel terikat

		Variabel terikat: Marker koagulasi dan inflamasi		
4.	Shoumariyeh K, dkk. Covid-19 in patients with hematological and solid cancers at a Comprehensive Cancer Center in Germany. (2020)	Desain: Kohort retrospektif Sampel: 39 pasien COVID-19 dengan kanker darah dan kanker padat Variabel bebas: Status kanker Variabel terikat: Status mortalitas	Pasien dengan keganasan hematologi menunjukkan kecenderungan durasi yang lebih lama sampai perbaikan klinis dan waktu rawat inap yang lebih lama dibandingkan dengan pasien dengan kanker padat. Kanker itu sendiri tampaknya tidak menjadi perancu terkait keluaran klinis yang buruk pada pasien COVID-19.	1. Sampel 2. Variabel bebas
5.	Chavez-MacGregor M, dkk. Evaluation of COVID-19 Mortality and Adverse Outcomes in US Patients With or Without Cancer. (2021)	Desain: Kohort Sampel: 507.307 pasien COVID-19 Variabel bebas: Status kanker Variabel terikat: Status mortalitas, kebutuhan ventilasi mekanik, perawatan ICU, dan rawat inap	Pasien dengan pengobatan kanker baru-baru ini disertai COVID-19 memiliki risiko keluaran klinis buruk yang jauh lebih tinggi, dan pasien tanpa pengobatan kanker baru-baru ini memiliki keluaran klinis yang serupa dengan mereka yang tidak menderita kanker.	1. Sampel 2. Variabel bebas 3. Variabel terikat

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah penelitian ini menggunakan variabel bebas : Nilai PT, nilai aPTT, kadar D-dimer, kadar fibrinogen dan jumlah trombosit, variabel terikat : kematian pasien COVID-19 dengan kanker padat, variabel perancu : usia, jenis kelamin, penyakit komorbid, nilai *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR), nilai *Absolute Lymphocyte Count* (ALC), kadar hemoglobin, jumlah leukosit, jumlah limfosit, jumlah neutrofil, kadar albumin, Nilai *C-Reactive Protein* (CRP), kadar prokalsitonin.

Subjek penelitian ini adalah pasien kanker padat yang mengalami COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini menggunakan desain *Cohort retrospektif*.