

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi secara signifikan akan meningkatkan risiko terbentuknya Tromboemboli Vena (TEV).¹ TEV adalah kondisi terbentuknya trombus di pembuluh darah vena, kejadian yang tersering terjadi pada pembuluh darah vena kaki atau panggul yang disebut sebagai trombosis vena dalam (TVD).² Trombosis terkait kanker merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas diantara pasien dengan kanker. Pasien kanker memiliki kemungkinan empat sampai tujuh kali lebih banyak untuk terjadinya TEV. Kanker sering berhubungan dengan peningkatan insidensi tromboemboli vena berkisar 4 hingga 20% dan trombosis arteri sebanyak 2 hingga 5%.³ Faktor yang dapat meningkatkan kejadian TEV antara lain termasuk jenis kanker, penggunaan kateter vena sentral untuk kemoterapi, dan perawatan bedah dan medis terkait lainnya (misalnya radioterapi, agen antiangiogenik, obat imunomodulator, terapi hormonal, dan agen yang menstimulasi erythropoiesis).^{4,5,6}

Tromboemboli Vena (TEV) dilaporkan lebih tinggi pada negara dengan pendapatan perkapita tinggi dibandingkan dengan negara dengan pendapatan perkapita yang rendah.⁷ Tingkat insidensi TEV dan tromboemboli paru dilaporkan terjadi pada sekitar 0,87-1,82 per 1000 penduduk per tahun di negara barat. Amerika melaporkan angka kejadian 300.000-600.000 kasus TEV per tahun dengan estimasi pembiayaan lebih dari 7 juta *dollar* per tahun.⁸ Insidensi TEV di Asia dilaporkan yang rendah, sedangkan tertinggi dilaporkan di negara Eropa Utara.^{9,10}

Tromboemboli Vena (TEV) tidak hanya dianggap sebagai faktor prognostik negatif independen, tetapi penurunan kualitas hidup yang terjadi selanjutnya dapat menunda pengobatan kanker, menyebabkan rawat inap lebih sering dan berkepanjangan, serta menghasilkan biaya perawatan yang lebih tinggi.¹¹

Pada beberapa penelitian telah dilaporkan tingginya angka kejadian TEV pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi. Pada penelitian retrospektif Khorana et al, ditemukan kejadian TEV pada pasien kanker rawat jalan yang menjalani kemoterapi sebanyak 12,6%. Angka tersebut cukup signifikan jika dibandingkan dengan angka kejadian TEV pada pasien rawat jalan tanpa diagnosis kanker yaitu sebanyak 1,4%. Kejadian TEV paling banyak ditemukan segera setelah dimulainya kemoterapi yaitu 18,1% pada bulan pertama, 47% pada 3 bulan pertama dan 72,5% pada 6 bulan pertama.¹² Penelitian Suharti C et al., menunjukkan angka kejadian TVD pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi adalah sebesar 12,5%.¹³

Sistem imun dan inflamasi berperan penting pada patogenesis TEV terkait kanker. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sel imun dan proses inflamasi memicu terjadinya TVD. Mekanisme peran sel imun pada aktivitas endotel dan kaskade imun menyebabkan ekspresi reseptor adhesi pada sel endotel. Peristiwa utama dalam inisiasi pembentukan TEV kemungkinan besar karena adanya inflamasi pada dinding vena. Kanker dan pemberian kemoterapi dapat menyebabkan kondisi inflamasi yang memicu pensinyalan *Nuclear factor kappa-B* (NF- κ B) untuk memproduksi sitokin pro inflamasi. Peran sitokin pro-inflamasi seperti *C-reaktif protein* (CRP) dan *Interleukin 6* (IL-6) mempromosikan status prokoagulan terutama dengan menginduksi ekspresi *Tissue factor* (TF). Ekspresi TF memicu sistem koagulasi yang ditandai dengan peningkatan kadar biomarker pembentukan trombin dan fibrin di sirkulasi seperti *Prothrombin fragmen F1+2* (F1+2) dan D-dimer.¹⁴⁻¹⁷

Inflamasi yang disebabkan oleh cedera pada dinding pembuluh darah dapat terjadi karena efek invasi oleh sel kanker, efek toksis langsung kemoterapi pada sel endotel dan pemasangan kateter vena sentral yang menyebabkan aktivasi sel endotel, merupakan penyebab peningkatan aktivasi koagulasi pada pasien kanker.^{18,19} Beberapa literatur menunjukkan bahwa sel imun dan proses inflamasi memicu terjadinya TVD. Mekanisme peran sel imun pada aktivitas endotel dan kaskade imun menyebabkan ekspresi reseptor adhesi pada sel endotel.¹⁹ Peristiwa utama dalam inisiasi pembentukan TEV adalah

adanya inflamasi pada dinding vena. Hal ini dibuktikan dengan penelitian yang membuktikan terdapat hubungan antara TEV dan beberapa penanda inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP), IL-6, IL-8, dan TNF- α .²⁰

C-reactive protein (CRP) adalah protein inflamasi akut yang dapat meningkat hingga 1000 kali lipat di tempat infeksi atau peradangan. CRP menunjukkan peningkatan selama kondisi inflamasi seperti rheumatoid arthritis, beberapa penyakit kardiovaskular, kanker dan infeksi. Pada pasien kanker sering ditemukan peningkatan CRP yang diasosiasikan dengan massa tumor dan menginfiltrasi limfosit dan monosit memproduksi interleukin.²¹ Sebagai protein inflamasi akut, konsentrasi plasma CRP meningkat setidaknya 25% selama gangguan inflamasi.²²

Tissue factor (TF) adalah suatu glikoprotein transmembrane 47-kDa, merupakan inisiator utama koagulasi *in vivo*. Hingga saat ini hanya beberapa penelitian yang menyelidiki peran TF pada TEV. TF secara konstitutif diekspresikan dalam sel perivascular dan penting dalam system hemostasis. Cedera pada pembuluh darah mengeluarkan TF ke extravaskular, faktor VII/VIIa ke darah dan membentuk TF-Faktor VIIa kompleks. TF meningkatkan aktivitas katalis dari Fakto VIIa 2 juta kali lipat. Komplek TF-Faktor VIIa mengaktifkan kedua factor X dan factor IX, yang menghasilkan pembentukan thrombin dan fibrin.²³ TF juga memberikan perlindungan hemostatis tambahan pada organ vital seperti otak, paru-paru dan jantung. TF dapat memicu trombosis arteri dan vena pada kondisi patologis. Contohnya pada kejadian munculnya plak aterosklerosis yang mengandung TF tingkat tinggi pada sel makrofag dan mikrovesikel sehingga mendorong pembentukan thrombus setelah pecahnya plak. Pada pasien kanker, tumor dapat melepaskan mikrovesikel TF-positif ke dalam sirkulasi yang dapat menyebabkan trombosis vena.²⁴

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti akan mengamati **perbedaan respon inflamasi dan aktivitas koagulasi pada pasien kanker risiko tinggi trombosis antara sebelum dan sesudah menjalani kemoterapi di RSUP dr. Kariadi.**

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1. Masalah Umum

Apakah terdapat perbedaan parameter respon inflamasi dan aktivitas koagulasi pada pasien kanker risiko tinggi trombosis antara sebelum dan sesudah menjalani kemoterapi?

1.2.2. Masalah Khusus

- a. Apakah terdapat perbedaan kadar CRP pada pasien kanker risiko tinggi trombosis antara sebelum dan sesudah menjalani kemoterapi?
- b. Apakah terdapat perbedaan kadar Tissue Factor pada pasien kanker risiko tinggi trombosis antara sebelum dan sesudah menjalani kemoterapi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis perbedaan parameter respon inflamasi dan aktivitas koagulasi pada pasien kanker risiko tinggi trombosis antara sebelum dan sesudah menjalani kemoterapi.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Untuk menganalisis kadar CRP pada pasien kanker risiko tinggi trombosis antara sebelum dan sesudah menjalani kemoterapi
- b. Untuk menganalisis kadar *Tissue Factor* pada pasien kanker risiko tinggi trombosis antara sebelum dan sesudah menjalani kemoterapi

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai variabel-variabel yang berhubungan dengan timbulnya TEV pada pasien kanker yang berisiko tinggi trombosis di setiap siklus pemberian kemoterapi.

1.4.2. Klinis dan Pelayanan Medis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan terkait agen kemoterapi yang cenderung menyebabkan inflamasi dan trombosis pada pasien kanker, serta akan meningkatkan kewaspadaan dan mengarahkan klinisi untuk memilih terapi berdasarkan diagnosis dini, dan dapat menjadi dasar klinisi dalam keputusan pemberian tromboprolifaksis.

1.4.3. Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian-penelitian lebih lanjut mengenai agen kemoterapi yang berpengaruh terhadap kejadian inflamasi dan trombosis pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi.

1.5. Keaslian Penelitian

Berdasarkan penelusuran pustaka dengan menggunakan kata kunci Khorana Score; thrombin antithrombin complex, deep vein trombosis, dan cancer associated trombosis pada pusat data PubMed *National Library of Medicine Institute of Health* (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), database perpustakaan UI (<http://lib.ui/opac/ui/>), dan perpustakaan UNDIP (<http://lib.fk.undip.ac.id>), serta penelusuran di *google scholar* (<http://scholar.google.co.id>), belum ada penelitian yang menggabungkan Skor Khorana dengan kadar TATc dan mencari hubungannya dengan kejadian TEV pada pasien kanker yang mulai menjalani kemoterapi. Penelitian-penelitian yang serupa antara lain:

Tabel 1. Penelitian-penelitian terdahulu yang terkait

No.	Nama Penulis, Judul Artikel, dan Jurnal Publikasi	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Palomares LJ, Lopez AS, Hernandez TE, et al. D-Dimer and high sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis. <i>British journal Cancer</i> . 2018 October. https://doi.org/10.1038/s41416-018-0269-5	Prospektif, multicenter, mengevaluasi cancer associated thrombosis (CAT) selama 3 bulan dengan penghentian antikoagulan. Setelah 21 hari penghentian antikoagulan, dicek sampel D dimer dan CRP. Semua pasien dievaluasi selama 6 bulan.	Studi ini mengidentifikasi CRP dan D dimer merupakan potensial biomarker dari VTE berulang setelah penghentian antikoagulan pada pasien CAT.
2.	Kanz R, Vukovich T, Vormittag R, et al. Thrombosis risk and survival in cancer patients with elevated C-Reactive protein.. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> ; 2011;9:57-63	Pasien dengan kanker. Meneliti VTE dan pengobatan anti kanker. Dievaluasi dengan hasil konfirmasi VTE atau meninggal setelah 2 tahun.	705 pasien dengan tumor padat. VTE terjadi pada 43 (6,1%) dan 413 (58,6%) meninggal. Peningkatan CRP pada pasien kanker tidak sendiri dikaitkan dengan VTE. CRP signifikan dikaitkan dengan prognosis buruk.
3.	Sakurai M, matsumoto K, Goshō M, et al. Expression of Tissue Factor in Epithelial Ovarian Carcinoma is Involved in the Development of Venous Thromboembolism. <i>Int J Gynecol cancer</i> ; 2017;27:37-43.	Meneliti TF diasosiasikan dengan VTE menggunakan analisis univariate dan multivariat pada 128 pasien dengan epithelial kanker ovarium antara November 2004 hingga Desember 2010, yang tidak pernah mendapatkan kemoterapi	Prevalensi VTE secara signifikan lebih tinggi pada <i>clear cell carcinoma</i> . Analisis multivariat mengidentifikasi peningkatan TF dan dimerized plasmin fragment D sebagai faktor risiko VTE.

- kemoajuan, sebelum memulai penelitian semua pasien dilakukan screening VTE dari USG.
4. A-Jin FJSHW, Tesselaar MET, Rodriguez PG, et al. Tissue factor-bearing ,microparticles and CA 19-9 : two players in pancreatic cancer-associated thrombosis?. *British Jpurnal of Cancer*;2016;115:331-338.

Prospektif kohort pada 79 pasien Adenokarsinoma pancreas. Diperiksa Ca-19-9 dan *Tissue factor*.

Plasma mikro partikel dan TF meningkat pada pasien adenocarsinoma pancreas dengan VTE dikomparasi dengan tanpa VTE dan korelasi dengan kejadian tromboemboli, metastasis dan rendahnya harapan hidup.
 5. Harlivasari AD, Syahrudin E. *Hiperkoagulasi pada Kanker Paru*. *Jurnal Repirasi Indonesia* 2019; 39(2): 130-9.

Metode deskriptif kualitatif. Mencari hubungan kanker dan hiperkoagulasi pada kanker paru.

Kejadian hiperkoagulasi meningkat pada kanker paru dipengaruhi oleh karakteristik kanker, kondisi pasien dan kondisi penanganan terkait kanker. Manifestasi klinis trombosis dapat bervariasi terutama trombosis vena seperti VTE dan PE yang menurunkan angka kesintasan kanker paru. Hiperkoagulasi akibat kanker didominasi oleh aktivasi TF sebagai prokoagulan yang berperan dalam proses pertumbuhan, angiogenesis dan metastasis.
-