

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Tromboemboli vena (TEV) adalah kondisi terbentuknya trombus (bekuan darah) di pembuluh darah vena, biasanya terjadi di pembuluh darah vena kaki atau panggul yang disebut sebagai trombosis vena dalam (TVD). Trombus dapat terlepas dan beredar di pembuluh darah, khususnya ke arteri pulmonalis. Kondisi ini disebut dengan emboli paru (EP).¹

Kanker merupakan kondisi trombofilia didapat yang cenderung meningkatkan risiko TEV. Manifestasi TEV pada pasien kanker dapat berupa TVD, EP, tromboflebitis superfisial, trombosis terkait kateter, dan penyakit veno-oklusif hepatis.² Sel tumor 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.³

Pasien kanker kemungkinan mengalami TEV 4-7 kali lipat dibandingkan dengan pasien tanpa kanker.² Menurut Iorga RA et al., prevalensi kejadian TEV of pada pasien kanker adalah 15% dan berhubungan dengan hasil terapi yang jelek.⁴ Menurut Timp JF et al., sekitar 20%-30% kasus TEV terjadi pada pasien kanker. Data penelitian kohort pada 21.002 pasien rawat inap di California, ditemukan trombosis terkait kanker sebanyak 20% (4.368 pasien).⁵ Pada penelitian di Korea, ditemukan insidensi kumulatif TEV selama 2 tahun meningkat menjadi 24,4% pada

pasien kanker lambung dengan metastasis.⁶ Penelitian kohort retrospektif di RS Kanker Dharmais menunjukkan bahwa kemoterapi merupakan faktor risiko terjadinya TVD pada pasien kanker dengan OR 5,0, p : 0,012.⁷ Pada penelitian di RS. Kariadi didapatkan kejadian TVD asimtomatik sebanyak 25,6% pada pasien kanker.⁸

Angka kejadian TEV juga tinggi pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi. Kemoterapi meningkatkan risiko TEV enam kali lipat dibandingkan pasien yang tidak mendapatkan kemoterapi dan TEV berulang dua kali lipat. Kejadian TEV tahunan pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi diperkirakan sekitar 10,9%.² Pada penelitian retrospektif, Khorana et al menemukan kejadian TEV pasien kanker rawat jalan yang menjalani kemoterapi sebanyak 12,6% dibandingkan dengan hanya 1,4% pada pasien kontrol tanpa kanker. Mayoritas kejadian TEV terjadi segera setelah dimulainya kemoterapi : 18,1% dalam bulan pertama, 47% dalam 3 bulan pertama, dan 72,5% dalam 6 bulan pertama.⁹ Pada kanker payudara stadium awal, TEV terjadi pada 1 sampai 10% pasien yang menjalani kemoterapi. Kejadian TEV meningkat sampai 18% pada pasien kanker payudara dengan metastasis yang menjalani kemoterapi.¹⁰ Penelitian Suharti C et al., menunjukkan angka kejadian TVD pada pasien kanker yang mendapat kemoterapi sebesar 12,5%.¹¹

Tromboemboli vena merupakan penyebab utama kematian, morbiditas, keterlambatan perawatan, dan peningkatan biaya perawatan.² Peningkatan risiko kematian sekitar tiga kali lipat pada TVD yang masih asimptomatik.^{12,13} Penelitian analisis biaya berdasarkan data klaim medis menunjukkan bahwa pasien kanker

dengan TEV membutuhkan biaya perawatan kesehatan jauh lebih besar dibandingkan dengan pasien kanker tanpa TEV, karena pasien TEV mempunyai risiko 3 kali rawat inap lebih banyak, dan peningkatan total biaya perawatan kesehatan per pasien.^{14,15} Selain itu TEV pada kanker menyebabkan risiko TEV berulang, komplikasi perdarahan, kebutuhan antikoagulan jangka panjang, dan mengganggu program kemoterapi.^{2,16}

Cedera pada dinding pembuluh darah menyebabkan inflamasi pada pembuluh darah karena efek invasi oleh sel kanker, efek toksik langsung kemoterapi pada sel endotel dan pemasangan kateter vena sentral yang menyebabkan aktivasi sel endotel, merupakan penyebab peningkatan aktivasi koagulasi pada pasien kanker.^{10,17} Beberapa bukti 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.¹⁷ Peristiwa utama dalam inisiasi pembentukan TEV kemungkinan besar adalah adanya inflamasi pada dinding vena. Hal ini dibuktikan dengan penelitian yang membuktikan terdapat hubungan antara TEV dan beberapa penanda inflamasi lainnya seperti CRP, IL-6, IL-8, dan TNF- α .¹⁸

Kanker dan pemberian kemoterapi dapat menyebabkan kondisi inflamasi,¹⁹ yang memicu jalur pensinyalan NF- κ B untuk memproduksi sitokin pro inflamasi seperti IL-6, TNF α , IL-1, IL-8 dan CRP.²⁰ Sitokin pro-inflamasi ini berperan dengan mempromosikan status pro-koagulan terutama dengan menginduksi ekspresi *tissue factor* (TF),¹⁸ yang menyebabkan aktivasi koagulasi untuk membentuk trombus yang ditandai dengan peningkatan kadar penanda pembentukan trombin seperti

prothrombin fragmen F 1+2 (F1+2) dan D Dimer.^{21,22} Beberapa komponen sistem imun seperti sitokin, kemokin, dan berbagai subtipe leukosit juga berperan dalam proses inflamasi dan terjadinya TEV. Selain itu mediator inflamasi seperti polifosfat dan bradikinin, dapat langsung memicu sistem kontak dan memulai koagulasi jalur instrinsik.¹⁸

Interleukin-6 adalah sitokin pro-inflamasi yang dikeluarkan oleh berbagai sel termasuk sel inflamasi, keratinosit, fibroblas, dan sel endotel. Interleukin-6 disintesis pada tahap awal inflamasi dan menginduksi sejumlah protein fase akut, termasuk CRP.²³ Peningkatan kadar IL-6 berhubungan secara signifikan dengan perluasan trombus. Peningkatan kadar IL-6 juga terkait dengan risiko tinggi kejadian tromboemboli vena yang pertama. Kadar CRP tinggi pada trombosis vena, merupakan reaksi fase akut sekunder, menginduksi ekspresi TF pada monosit, sel otot polos, dan sel endotel. Kadar CRP berbanding lurus dengan kejadian trombosis, perluasan dan volume trombus.²⁴

Angka kesakitan dan angka kematian TEV yang tinggi pada pasien kanker menyebabkan perlunya tromboprolifaksis yang bisa menurunkan angka kejadian TEV. Pendekatan yang baik untuk stratifikasi risiko TEV memungkinkan terapi profilaksis yang lebih tepat sasaran. Skor risiko Khorana merupakan skor untuk memprediksi risiko trombosis terkait kanker pada pasien yang mendapatkan kemoterapi, dapat menstratifikasi pasien kanker pada kelompok risiko rendah, menengah, dan tinggi untuk terjadi TEV. Skor ini telah divalidasi dalam beberapa penelitian lain, termasuk penelitian prospektif *Cancer and Thrombosis Study*

(CATS) Vienna, yang memperluas penelitian dan memperbaiki prediksi dengan memasukkan biomarker D-dimer dan P-selektin terlarut.¹⁴

Pedoman profilaksis TEV pada pasien kanker dengan antikoagulan seperti *unfractionated heparin* (UFH), *low molecular weigh heparin* (LMWH), *direct oral anticoagulant* (DOAC) seperti Rivaroxaban atau apixaban telah direkomendasikan oleh pedoman internasional seperti dari *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)²⁵, *International Initiative on Thrombosis and Cancer* (ITAC)²⁶, *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)²⁷ dan pedoman nasional dari Perhimpunan Trombosis Hemostasis Indonesia (PTHI).²⁸ Beberapa penelitian klinis telah menunjukkan manfaat dan keamanan profilaksis TEV untuk pasien medik. Penelitian-penelitian itu menggunakan enoxaparin, dalteparin, dan fondaparinux dibandingkan dengan plasebo pada pasien medis akut. Enoxaparin pada penelitian *Medical Patients with Enoxaparin* (MEDENOX)²⁹, dalteparin pada penelitian *Prevention of VTE in Immobilized Patients* (PREVENT)³⁰, fondaparinux pada penelitian *Arixtra for Thromboembolism Prevention in a Medical Indications Study* (ARTEMIS)³¹ dan Rivaroxaban dibandingkan plasebo pada pasien kanker risiko tinggi trombosis pada penelitian CASSINI.³² Semua penelitian menunjukkan penurunan yang signifikan kejadian TEV. Hasil ini mendukung rekomendasi berbasis bukti untuk tromboprofilaksis dalam praktek klinik.

Walaupun pedoman dan penelitian mengenai manfaat dan keamanan profilaksis TEV sudah ada, tetapi sampai saat ini penggunaan tromboprofilaksis oleh para klinisi masih sangat rendah.^{33,34,35,36} Alasan penyebab rendahnya pemberian profilaksis pada pasien dengan risiko tinggi TEV yang paling sering adalah karena

pertimbangan biaya,^{33,35,37} kekhawatiran terjadinya komplikasi perdarahan,^{34,35,36} alasan yang lain karena kurangnya pengetahuan atau kepercayaan diri tentang pedoman tromboprofilaksis³⁴, kurangnya kewaspadaan,^{35,38} dan keengganan untuk memberikan injeksi setiap hari pada pemakaian injeksi antikoagulan sebagai profilaksis.³⁴

Unfractionated heparin dan LMWH merupakan obat yang sudah direkomendasikan untuk terapi tromboprofilaksis TEV tetapi karena pemberiannya secara injeksi, sehingga kepatuhan pasien untuk menggunakan setiap hari kurang. Rivaroxaban merupakan obat antikoagulan yang mudah dalam pemberian yaitu dengan per oral tunggal setiap hari, sehingga kepatuhan pasien dalam pemberian terapi profilaksis lebih tinggi dibandingkan menggunakan antikoagulan yang pemakaiannya dengan injeksi.^{39,40} Rivaroxaban juga telah direkomendasikan untuk profilaksis TEV oleh pedoman internasional maupun nasional untuk profilaksis TEV pada pasien kanker.^{25,26,27,28}

Rivaroxaban bekerja dengan aksi inhibisi kompetitif secara langsung dan spesifik terhadap FXa.^{41,42,43} Indikasi mencegah dan terapi TEV,⁴² dan tidak memerlukan monitoring selama terapi.^{42,43} Penelitian CASSINI telah membuktikan bahwa tromboprofilaksis dengan rivaroxaban selama periode intervensi, angka kejadian trombotik lebih rendah dan efek samping perdarahan yang lebih rendah dibandingkan plasebo.³²

Pemahaman terbaru tentang mekanisme TEV, menunjukkan peran penting sistem imun dan inflamasi pada patogenesis TEV, yaitu bahwa TEV adalah proses yang berhubungan dengan imunitas dan inflamasi, bukan sekedar proses koagulasi

yang menyebabkan trombosis. Paradigma diatas membuka pemikiran baru untuk penelitian tentang terapi baru untuk profilaksis terjadinya TEV dengan menghambat proses imun dan inflamasi bukan menghambat kerja faktor-faktor pembekuan pada kaskade koagulasi secara langsung, sehingga bisa mengurangi risiko perdarahan yang bisa terjadi pada pemakaian antikoagulan sebagai profilaksis TEV.¹⁷

Statin, inhibitor reduktase *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA* (HMG CoA) yang merupakan sediaan untuk menurunkan lipid, terbukti memiliki efek anti-inflamasi melalui penurunan sitokin proinflamasi, kemokin dan CRP, sehingga statin dapat digunakan sebagai terapi anti-trombotik. Mekanisme kerja statin sebagai antikoagulan adalah dengan (1) menghambat sintesis TF dan meningkatkan pembentukan trombomodulin melalui penghambatan *geranylgeranylation* dari *Rho/Rho kinase pathway* sehingga menghambat aktivitas NF- κ B; (2) meningkatkan ekspresi *Kruppel-like factor 2* (KLF2) dan aktivitas *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS); (3) menghambat oksidasi *low-density lipoprotein* (oxLDL)-mediated CD36 dan aktivasi *Toll-like receptor 4/6* (TLR4/6); dan (4) meningkatkan fibrinolisis.⁴⁴ Berbeda dengan obat penurun lipid lainnya, statin dapat menurunkan lipid dan dapat mencegah kejadian TEV pada pasien rawat inap yang berisiko trombosis dan juga populasi umum,⁴⁵ dengan risiko perdarahan yang rendah dibandingkan dengan antikoagulan,⁴⁶ biaya yang lebih murah dan mudah dalam pemberiannya.

Penelitian *Justification for the Use of Statin Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) tahun 2009 menunjukkan bahwa pemberian rosuvastatin efektif menurunkan inflamasi pembuluh darah. Penurunan kejadian

TVD 43% berhubungan dengan penurunan kadar CRP pada pasien yang tampak sehat dengan kadar CRP awal diatas 2 mg/l.⁴⁷ Penelitian Marek Zolcinski et al., menunjukkan pemberian 3 hari Atorvastatin dapat menurunkan inflamasi pada pasien TEV.⁴⁸ Penelitian metaanalisis Menaka Pai, et al., pada 4 penelitian kohort dan 4 penelitian *case-control*, menunjukkan bahwa statin bisa menurunkan kejadian TEV.⁴⁹

Banyak penelitian membuktikan peran statin terhadap penurunan biomarker inflamasi. Penelitian prospektif lanjutan diperlukan untuk membuktikan kemungkinan manfaat statin terhadap penurunan kejadian TEV melalui efek anti-inflamasi, sehingga statin dapat menjadi terapi tambahan yang aman untuk pencegahan TEV.⁵⁰ Penelitian kohort prospektif Lotsch et al., menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara pemberian statin dan angka kejadian TEV rendah pasien dengan kanker. Peran statin untuk mencegah TEV pasien kanker membutuhkan konfirmasi penelitian *randomized controlled trials* (RCT).⁵¹ Sampai saat ini belum ada penelitian RCT yang membandingkan statin dengan antikoagulan untuk tromboprolifaksis pasien kanker risiko tinggi trombosis vena dalam yang menjalani kemoterapi.

Semua statin mempunyai mekanisme aksi yang sama, tetapi berbeda pada struktur kimia, profil farmakokinetik dan efek dalam menurunkan lipid.⁵² Telah banyak penelitian yang membuktikan efek pleiotropik masing masing statin.⁵³ Newman et al menganalisis data dari 44 penelitian menggunakan atorvastatin per oral pada 16.495 pasien. Efek samping yang berat jarang terjadi dan tidak ada kematian akibat terapi dengan atorvastatin.⁵⁴

Peningkatan aktivitas endotel sebagai akibat inflamasi berhubungan erat dengan kejadian trombosis. Sebaliknya, aktivasi kaskade koagulasi dapat menimbulkan perubahan yang memicu inflamasi. Hasil akhirnya adalah bahwa inflamasi dan koagulasi / trombosis adalah proses yang terkait erat di mana setiap proses saling mempengaruhi dan meningkatkan pengaruh proses yang lain.^{55,56}

B. Identifikasi Masalah

Uraian diatas memberikan pokok-pokok permasalahan sebagai berikut :

1. Kejadian TEV pada pasien kanker tinggi.^{5,6,8} Kejadian TEV pada pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi juga tinggi.^{7,10} Mayoritas kejadian TEV terjadi segera setelah dimulainya kemoterapi : 18,1% dalam bulan pertama, 47% dalam 3 bulan pertama, dan 72,5% dalam 6 bulan pertama.⁹
2. Tromboemboli vena merupakan penyebab utama kematian, morbiditas, keterlambatan perawatan, dan peningkatan biaya perawatan.² Peningkatan risiko kematian juga terjadi sekitar tiga kali lipat pada TVD yang masih asimtomatik.^{12,13}
3. Penelitian klinis telah menunjukkan manfaat dan keamanan profilaksis TEV untuk pasien medik yang mendukung rekomendasi berbasis bukti untuk tromboprofilaksis dalam praktek klinik.^{29,30,31,32}
4. Profilaksis TEV pada pasien kanker sudah direkomendasikan oleh pedoman profilaksis TEV pasien kanker.^{25,26,27,28}
5. Penggunaan profilaksis TEV oleh para klinisi sampai hari ini masih sangat rendah,^{33,34,35,36} alasan yang paling sering karena pertimbangan biaya,^{33,35,37} kekhawatiran terjadinya komplikasi perdarahan,^{34,35,36} alasan yang lain karena

kurangnya pengetahuan atau kepercayaan diri tentang pedoman tromboprofilaksis³⁴, kurangnya kewaspadaan^{35,38} dan keengganan untuk memberikan injeksi setiap hari pada pemakaian injeksi antikoagulan sebagai profilaksis.³⁴

6. Sistem imun dan inflamasi berperan penting pada patogenesis TEV terkait kanker.¹⁷ Kanker dan pemberian kemoterapi dapat menyebabkan kondisi inflamasi,¹⁹ yang memicu jalur pensinyalan NF- κ B untuk memproduksi sitokin pro inflamasi.²⁰ Peran sitokin pro-inflamasi seperti CRP dan IL-6 mempromosikan status prokoagulan terutama dengan menginduksi ekspresi TF.¹⁸ Ekspresi TF memicu sistem koagulasi yang ditandai dengan peningkatan kadar biomarker pembentukan trombin dan fibrin disirkulasi seperti F1+2 dan D Dimer.^{21,22}
7. Statin memiliki efek anti-inflamasi melalui penurunan sitokin proinflamasi dan kemokin, sehingga statin dapat digunakan sebagai terapi anti-trombotik.⁴⁵ dengan risiko perdarahan yang rendah dibandingkan dengan antikoagulan,⁴⁶ harga yang lebih murah dan mudah cara memberikannya.
8. Data penelitian tentang statin dan TEV pada pasien kanker masih jarang.⁵¹ Penelitian sebelumnya merupakan kohort prospektif membuktikan pemberian statin dan angka kejadian TEV rendah pasien dengan kanker. Peran statin untuk mencegah TEV pasien kanker membutuhkan konfirmasi penelitian RCT.⁵¹
9. Newman et al menganalisis data dari 44 penelitian menggunakan atorvastatin per oral pada 16.495 pasien. Efek samping yang berat jarang terjadi dan tidak ada kematian karena terapi dengan atorvastatin.⁵⁴

10. Rivaroxaban merupakan antikoagulan yang mudah dalam pemberian yaitu dengan per oral tunggal setiap hari, sedangkan UFH dan LMWH diberikan dengan injeksi, sehingga kepatuhan pemakaian obat rivaroxaban lebih tinggi.^{39,40} Rivaroxaban juga telah direkomendasikan untuk profilaksis TEV oleh pedoman internasional maupun nasional untuk profilaksis TEV pada pasien kanker.^{25,26,27,28} Penelitian CASSINI telah membuktikan bahwa tromboprofilaksis dengan rivaroxaban selama periode intervensi, angka kejadian trombosis lebih rendah dan efek samping perdarahan yang lebih rendah dibandingkan placebo,³² dan tidak memerlukan monitoring selama terapi.^{42,43}
11. Sampai saat ini belum ada penelitian RCT pemakaian atorvastatin untuk tromboprofilaksis TEV yang dibandingkan dengan antikoagulan rivaroxaban pada pasien kanker risiko tinggi trombosis vena dalam yang menjalani kemoterapi.

Hasil uraian di atas mendorong dilakukan penelitian perbandingan efektivitas dan *cost-effectiveness study* atorvastatin pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan rivaroxaban pada kelompok kontrol sebagai tromboprofilaksis dan juga untuk membuktikan efek pemberian atorvastatin pada respon inflamasi, aktivitas koagulasi dan kejadian TVD pasien kanker risiko tinggi trombosis yang menjalani kemoterapi dibandingkan rivaroxaban yang merupakan obat antikoagulan per oral standar sesuai rekomendasi tromboprofilaksis.

C. Rumusan Masalah

1. Rumusan Masalah Umum

Berdasarkan latar belakang masalah di atas disusun rumusan masalah penelitian sebagai berikut:

Apakah pemberian tromboprolifaksis atorvastatin tidak berbeda bermakna dengan rivaroxaban terhadap penurunan inflamasi, aktivitas koagulasi dan kejadian TVD pada pasien kanker risiko tinggi trombosis yang menjalani kemoterapi ?

2. Rumusan Masalah Khusus

1. Apakah pemberian atorvastatin 20 mg setiap hari tidak berbeda bermakna dengan rivaroxaban 10 mg setiap hari selama 3 bulan untuk tromboprolifaksis kejadian TVD pasien kanker risiko tinggi trombosis yang menjalani kemoterapi ?
2. Apakah pemberian atorvastatin 20 mg setiap hari dibandingkan rivaroxaban 10 mg setiap hari selama 3 bulan untuk tromboprolifaksis pada pasien kanker risiko tinggi trombosis yang menjalani kemoterapi berpengaruh pada penurunan :

Biomarker inflamasi :

- 1) Kadar IL-6 ?
- 2) Kadar CRP ?

Biomarker aktivasi koagulasi :

- 3) Kadar TF ?
- 4) Kadar F1+2 ?
- 5) Kadar D Dimer ?

Kejadian TVD

3. Apakah pemberian atorvastatin 20 mg setiap hari biaya lebih murah dibandingkan rivaroxaban 10 mg setiap hari selama 3 bulan untuk

tromboprofilaksis kejadian TVD pasien kanker risiko tinggi trombosis yang menjalani kemoterapi ?

D. Orisinalitas Penelitian

Beberapa penelitian terdahulu yang membuktikan pengaruh penggunaan statin terhadap respon inflamasi, aktivitas koagulasi dan kejadian TEV telah dilakukan sebelumnya seperti yang dapat dilihat pada tabel 1.1.

Tabel 1.1. Daftar penelitian terdahulu yang membuktikan pengaruh statin terhadap respon inflamasi, aktivitas koagulasi dan kejadian TEV.

No	Peneliti, Judul Penelitian, Jurnal dan Tahun	Rancangan penelitian	Tujuan Penelitian	Hasil
1.	Robert J. Glynn, Eleanor Danielson, Francisco A.H. Fonseca, Jacques Genest, Antonio M. Gotto, John J.P. Kastelein, et al/JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) <i>A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism.</i> ⁴⁷ New England Journal of Medicine, 2009	<i>Randomized Controlled Trial</i>	Membuktikan efek terapi Rosuvastatin pada risiko TEV	Rosuvastatin secara signifikan mengurangi terjadinya TEV simptomatik pada orang sehat.
2.	V. Agarwal, OJ. Phung, V. Tongbram, A. Bhardwaj, CI. Coleman <i>Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis.</i> ⁵⁷ The International Journal of Clinical Practice, 2010	Meta analisis	Melakukan meta analisis untuk mengevaluasi efek penggunaan statin pada kejadian TEV.	Statin menurunkan risiko kejadian TEV secara signifikan, TVD atau EP masing-masing 32%, 41% dan 30% Pada penelitian JUPITER, secara statistik signifikan menurunkan risiko kejadian TEV dan TVD masing masing 43% and 55% dan tidak

				signifikan menurunkan EP
3.	Menaka Pai, Natalie S. Evans, Sanjiv J. Shah, David Green, Deborah Cook, Mark A. Crowther <i>Statins in the prevention of venous thromboembolism: A meta-analysis observational studies.</i> ⁴⁹ Thrombosis Research, 2011	Meta analisis	Melakukan metanalisis untuk membuktikan efek statin pada TEV pada kelompok orang dewasa yang heterogen.	4 penelitian kohort dan 4 penelitian <i>case-control</i> , statin dibandingkan kontrol, <i>odds ratio</i> kejadian TEV adalah 0,67 (95% <i>confidence interval</i> 0.53, 0.84), dan untuk TVD 0.53 (95% <i>confidence interval</i> 0.22, 1.29).
4.	April L. Rodriguez, Brandon M. Wojcik, Shirley K. Wroblewski, Daniel D. Myers Jr., Thomas W. Wakefield, Jose A. Diaz <i>Statins, inflammation and deep vein thrombosis: a systematic review.</i> ⁴⁶ J Thromb Thrombolysis, 2012	Meta analisis	Metaanalisis untuk mendukung peran statin bisa menurunkan kejadian dan kambuhnya TEV dan berpotensi menurunkan kejadian <i>post thrombotic syndrome</i> (PTS)	Terapi statin memiliki kemampuan mengurangi kejadian dan kekambuhan TEV dan berpotensi menurunkan <i>post thrombotic syndrome</i> (PTS). Hal ini karena efek antiinflamasi statin. Statin risiko rendah terjadi perdarahan, statin memiliki potensi sebagai terapi farmakologis tambahan untuk terapi pasien tertentu dengan TEV, tetapi penelitian lebih lanjut masih perlu dilakukan.
5.	Marek Zolcinski, Mariola Cieřla-Dul, Daniel P. Potaczek, Anetta Undas <i>Atorvastatin favorably modulates proinflammatory cytokine profile in patients following deep vein thrombosis.</i> ⁴⁸ Thrombosis Research, 2013	Penelitian eksperimental	Untuk membuktikan efek antiinflamasi Atorvastatin pada pasien TEV	Pemberian 3 hari Atorvastatin menurunkan respon inflamasi tanpa menurunkan C-reactive protein pada pasien TEV.

- | | | | | |
|----|--|---------------------------------------|--|---|
| 6. | <p>NB Adams, PL Lutsey, AR Folsom, DH Herrington, CT Sibley, NA. Zakai, S. Ades, GL. Burke, M. Cushman</p> <p><i>Statin therapy and levels of hemostatic factors in a healthy population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.</i>⁵⁸</p> <p>Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2013</p> | <p>Penelitian kohort prospektif</p> | <p>Untuk membuktikan hubungan penggunaan statin dengan faktor hemostatik plasma pasien dengan risiko TEV.</p> | <p>Kadar D Dimer, FVIII dan CRP lebih rendah pada pasien dengan statin. Hal ini memunculkan hipotesis statin menurunkan risiko TEV.</p> |
| 7. | <p>Felix Lotsch, Oliver Königsbrügge, Florian Posch, Christoph Zielinski, Ingrid Pabinger, Cihan Ay</p> <p><i>Statins are Associated with Low Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Prospective and Observational Cohort Study.</i>⁵¹</p> <p>Thrombosis Research, 2014</p> | <p>Penelitian kohort prospektif</p> | <p>Untuk mengevaluasi hubungan statin dengan risiko TEV pada pasien kanker.</p> | <p>Ada hubungan antara pemberian statin dan angka kejadian TEV rendah pasien dengan kanker. Peran statin untuk mencegah TEV pasien kanker membutuhkan konfirmasi penelitian <i>randomized, controlled trials.</i></p> |
| 8. | <p>Ayelet Shai, Hedy S. Rennert, Gad Rennert, Shlomi Sagi, Michelle Leviov, Ofer Lavie</p> <p><i>Statins, aspirin and risk of thromboembolic events in ovarian cancer patients.</i>⁵⁹</p> <p>Gynecologic Oncology, 2014</p> | <p>Penelitian kohort retrospektif</p> | <p>Meneliti efek statin dan aspirin dosis rendah pada kejadian TEV pasien dengan kanker ovarium.</p> | <p>Statin tidak menurunkan risiko TEV dan penggunaan aspirin berhubungan dengan penurunan risiko yang sedikit signifikan.</p> |
| 9. | <p>Aneel A. Ashrani, Michel K. Barsoum, Daniel J. Crusand, Tanya M. Petterson, Kent R. Bailey, John A. Heit</p> <p><i>Is lipid lowering therapy an independent risk factor for venous thromboembolism? A</i></p> | <p>Penelitian <i>case control</i></p> | <p>Untuk menguji efek statin dan non statin <i>lipid lowering therapy</i> (LLT) yang berpotensi menurunkan risiko TEV.</p> | <p>LLT berhubungan dengan penurunan risiko TEV setelah penyesuaian dengan faktor risiko yang sudah diketahui.</p> |

*population-based case-control study.*⁶⁰

Thrombosis Research, 2015

10.	NL Smith, LB Harrington, M Blondon, KL Wiggins, JS floyd, CM sitlani et al	Cohort retrospektif	Untuk membuktikan hubungan penggunaan statin dengan risiko trombosis vena berulang	Pada populasi dengan riwayat penggunaan statin dibandingkan tanpa statin, berhubungan dengan kejadian trombosis vena berulang yang rendah. Hasil penelitian menunjukkan manfaat potensial sekunder dari statin pada pasien dengan riwayat kejadian TVD.
	<i>The association of statin therapy with the risk of recurrent venous thrombosis.</i> ⁶¹			
	Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2016			

Pe

Perbedaan penelitian yang akan dilakukan dengan penelitian terdahulu, serta kekhususan penelitian ini adalah :

1. Subyek penelitian adalah pasien kanker risiko tinggi trombosis vena dalam (skor Khorana ≥ 2) di Indonesia yang menjalani kemoterapi.
2. Penelitian terdahulu subyek penelitiannya adalah populasi umum. Penelitian terdahulu dengan subyek penelitian pasien kanker tetapi tidak diteliti saat mendapatkan kemoterapi.
3. Penelitian pada pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi, pembandingnya menggunakan plasebo, bukan antikoagulan seperti penelitian ini dan yang dilihat hanya perubahan biomarker bukan kejadian TVD.
4. Penelitian terdahulu variabel tergantungnya tidak kejadian TVD, tetapi gabungan antara respon inflamasi dan aktivitas koagulasi, tetapi parameter yang dinilai berbeda dengan penelitian ini.

5. Secara spesifik yang diteliti variabel antara respon inflamasi, seperti kadar IL-6, kadar CRP dan aktivitas koagulasi seperti TF, F1+2, dan D Dimer.
6. Desain penelitian *Randomized Controlled Trial, Pre-test Post-test Control Group Design, double blinding*, dengan kontrol rivaroxaban 10 mg.

Kebaruan atau *novelty* penelitian ini adalah, penelitian ini merupakan penelitian RCT pertama di Indonesia dan di dunia yang menilai pengaruh efek pleiotropik atorvastatin dibandingkan rivaroxaban sebagai tromboprolifaksis dengan menilai biomarker inflamasi, aktivasi koagulasi dan kejadian TVD dengan subyek penelitiannya adalah pasien kanker risiko tinggi trombotik yang menjalani kemoterapi.

E. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum :

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah atorvastatin dapat dipakai sebagai tromboprolifaksis kejadian TVD pasien kanker risiko tinggi trombotik yang menjalani kemoterapi.

2. Tujuan khusus :

1. Membuktikan pengaruh pemberian atorvastatin 20 mg setiap hari tidak berbeda bermakna dengan rivaroxaban 10 mg setiap hari selama 3 bulan untuk tromboprolifaksis kejadian TVD pasien kanker risiko tinggi trombotik yang menjalani kemoterapi.

2. Apakah pemberian atorvastatin 20 mg setiap hari dibandingkan rivaroxaban 10 mg setiap hari selama 3 bulan untuk tromboprolaksis pada pasien kanker risiko tinggi trombosis yang menjalani kemoterapi berpengaruh pada penurunan :

Biomarker inflamasi :

- 1) Kadar IL-6 ?
- 2) Kadar CRP ?

Biomarker aktivasi koagulasi :

- 3) Kadar TF ?
- 4) Kadar F1+2 ?
- 5) Kadar D Dimer ?

Kejadian TVD

3. Membuktikan pengaruh pemberian atorvastatin 20 mg setiap hari biaya lebih murah dibandingkan rivaroxaban 10 mg setiap hari selama 3 bulan untuk tromboprolaksis kejadian TVD pasien kanker risiko tinggi trombosis yang menjalani kemoterapi.

F. Manfaat Penelitian

1. Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membuktikan bahwa pemberian tromboprolaksis atorvastatin tidak berbeda bermakna dengan rivaroxaban terhadap

penurunan biomarker inflamasi, aktivasi koagulasi dan kejadian TVD pada pasien kanker risiko tinggi trombosis yang menjalani kemoterapi.

2. Umum

- Sampai saat ini pedoman profilaksis kejadian TVD pasien kanker yang menjalani kemoterapi adalah dengan antikoagulan. Tetapi banyak klinisi yang belum menjalankan pedoman ini karena beberapa hal diantaranya karena pertimbangan biaya, kekhawatiran adanya risiko perdarahan, dan keengganan untuk memberikan injeksi setiap hari pada pemakaian injeksi antikoagulan sebagai profilaksis.
- Dengan mengetahui efek statin bisa menurunkan biomarker inflamasi dan aktivasi koagulasi yang pada akhirnya bisa mencegah kejadian TVD pasien kanker yang menjalani kemoterapi, diharapkan statin dapat dipakai sebagai terapi profilaksis TVD pasien kanker yang menjalani kemoterapi dengan biaya yang lebih murah, risiko perdarahan yang rendah, dan mudah dalam pemberiannya.