

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tumor sistem saraf pusat (SSP) adalah tumor yang berasal dari jaringan otak dan jaringan sekitarnya, atau hasil metastasis dari sel kanker sistemik.¹ Tumor otak dapat menyebabkan gejala berupa defisit neurologis pada sebagian besar penderitanya. Berbeda dengan keganasan sistemik, defisit neurologis akibat tumor otak tidak hanya dipengaruhi oleh derajat keganasan tumor, namun bervariasi tergantung dari letak dan ukuran tumornya.² Defisit neurologis pada pasien dengan tumor otak dapat berupa nyeri kepala, kejang, kelemahan anggota gerak, penurunan fungsi kognitif, paresis nervus kranialis, penurunan kesadaran, dan afasia.^{3,4}

Tumor otak merupakan salah satu penyakit yang mematikan. Berdasarkan data dari *International Agency for Research on Cancer* tahun 2018, prevalensi tumor otak di seluruh dunia sekitar 296.851. Juga di tahun 2018, *The Global Cancer Atlas* menunjukkan 5.354 orang Indonesia terdiagnosis dengan tumor otak primer.⁵ Data dari Departemen Neurologi RSUPN Cipto Mangunkusumo menunjukkan sebagian besar kasus tumor otak primer berupa astrositoma (47%), diikuti meningioma (26%). Sedangkan data dari RS Kanker Dharmas tahun 1993-2012 menunjukkan prevalensi tumor otak sebesar 1% dari seluruh keganasan, yang mana 67.4% merupakan golongan glioma serta 16,3% berupa meningioma.^{1,6}

Berdasarkan data dari *The Central Brain Tumor Registry of the United States* (CBTRUS), pada tahun 2020 di Amerika Serikat terdapat 83.830 kasus tumor otak primer baru, dengan 24.970 merupakan tumor ganas. Glioblastoma merupakan tumor ganas terbanyak (14.5% dari seluruh tumor), sedangkan tumor jinak terbanyak berupa meningioma (38.3% dari seluruh tumor).⁷

Kejadian tumor otak tidak setinggi tumor lainnya, namun termasuk ke dalam 10 penyebab terbesar kematian akibat keganasan sistemik. Hal ini terjadi karena gejala dan tanda klinis tumor otak yang bervariasi pada setiap individu sehingga seringkali didapatkan tumor dengan ukuran yang sudah sangat besar pada saat diagnosis. Meskipun perkembangan teknologi pencitraan, teknik operasi, dan terapi adjuvan, glioblastoma multiforme masih menjadi tumor paling ganas dan belum dapat disembuhkan.^{1,6}

Telah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa kadar *tissue factor* (TF) meningkat pada berbagai penyakit, termasuk penyakit kanker.⁸ Tingginya kadar TF berkorelasi dengan peningkatan kadar D-dimer dan *biomarker* koagulasi lainnya.⁹

TF merupakan glikoprotein transmembran yang berperan penting untuk hemostasis. TF secara konstitutif diekspresikan dengan kadar tinggi dalam fibroblas adventisia dari dinding pembuluh darah dan hal ini memfasilitasi aktivasi cepat dari kaskade koagulasi setelah cedera. TF juga dapat diinduksi dalam sel otot polos dan endotel sel-sel dinding pembuluh darah di bawah berbagai kondisi patologis, menghasilkan keadaan

protrombotik. Ekspresi tinggi TF juga ditemukan pada berbagai jaringan, seperti otak, jantung, ginjal, dan plasenta. Pola ini menunjukkan bahwa TF memberikan perlindungan hemostatik tambahan untuk organ vital.^{8,10}

Penelitian sebelumnya menyatakan TF berperan penting dalam melindungi sel tumor terhadap sel *natural killer* (NK).¹¹ TF juga merupakan prokoagulan sel kanker yang paling menonjol dan salah satu penentu perkembangan tumor. TF ditemukan pada permukaan sel-sel ganas, pembuluh darah tumor, dan lingkungan mikro tumor.¹² Penatalaksanaan tumor otak seperti pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi, mengakibatkan terjadinya kerusakan jaringan otak dan sel endotel, sehingga dapat meningkatkan produksi dan pelepasan TF.¹³

Berdasarkan penelitian sebelumnya, mayoritas pasien tumor otak memiliki status performa yang buruk, hal ini tercermin dari nilai *Karnofsky Performance Scale* (KPS). Semakin rendah status performanya, semakin buruk kualitas hidup pasien. Selain itu, status performa yang semakin rendah dapat menyebabkan terbatasnya pilihan terapi dan memperburuk faktor prognostik kesintasan pasien.^{2,14}

Peningkatan kadar TF berkorelasi dengan derajat keganasan pada pasien tumor otak primer. Tingginya kadar TF juga dikaitkan dengan risiko trombosis yang lebih tinggi. Derajat keganasan memiliki korelasi dengan skor KPS. Semakin tinggi derajat keganasan suatu tumor, semakin rendah skor KPS nya.^{9,15}

Salah satu alat penilaian status performa yang sering digunakan adalah

KPS, yang pertama kali dikembangkan pada tahun 1948 untuk mengevaluasi kemampuan pasien mentoleransi kemoterapi dan terdiri atas 11 kategori.¹⁵

Hingga saat ini, penelitian mengenai korelasi antara *biomarker* tumor otak dengan status performa pasien menggunakan KPS masih sangat terbatas. Peneliti ingin mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar *tissue factor* plasma dengan status performa pasien tumor otak primer.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, disusun permasalahan penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat hubungan antara kadar *tissue factor* plasma dengan status performa pasien tumor otak primer?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui adanya hubungan antara kadar *tissue factor* plasma dengan status performa pasien tumor otak primer.

2. Tujuan Khusus

- a) Mengetahui pola kadar *tissue factor* plasma pasien tumor otak primer.
- b) Mengetahui pola status performa pasien tumor otak primer.

- c) Mengetahui adanya pengaruh antara usia, hemiparesis, paresis nervus kranialis, kejang, penurunan kesadaran, afasia, derajat tumor, tipe tumor, dan kadar D-dimer terhadap status performa pasien tumor otak primer.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Bidang Akademis

- a. Memberikan tambahan pengetahuan mengenai adanya hubungan antara kadar *tissue factor* plasma dengan status performa pasien tumor otak primer.

2. Bidang Penelitian

- a. Memberikan informasi mengenai pola kadar *tissue factor* plasma dan status performa pasien tumor otak primer.
- b. Sebagai tambahan informasi untuk penelitian selanjutnya khususnya penelitian terkait *biomarker* kasus tumor otak primer.

3. Bidang Pelayanan Kesehatan

- a. Memberikan kontribusi dalam penatalaksanaan pasien tumor otak primer secara teliti, luas, dan lengkap.
- b. Memberikan informasi mengenai berbagai faktor yang dapat menyebabkan penurunan status performa pada pasien tumor otak primer, untuk pengelolaan lanjut dan pencegahannya.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Beberapa penelitian terdahulu sudah meneliti kadar *tissue factor* dan status performa pada berbagai jenis tumor. Penelitian mengenai hubungan antara kadar *tissue factor* dengan status performa pasien tumor otak primer belum pernah dilakukan sebelumnya. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya terletak pada variabel dan metodologi yang diukur.

Ender dkk melakukan pengukuran untuk membandingkan kadar *tissue factor* pada pasien tumor dengan orang sehat.¹⁶ Unruh dkk melakukan penelitian eksperimental pada tikus yang telah diinduksi *tissue factor* dari pasien glioma.¹⁷ Studi Rosc dkk membuktikan konsentrasi *tissue factor* yang terdapat di jaringan tumor lebih tinggi daripada plasma pasien dengan tumor otak, serta kadar *tissue factor* plasma pasien tumor otak lebih tinggi dibandingkan orang sehat.¹⁸ Penelitian oleh Wojtukiewicz MZ dkk mengukur ekspresi dari *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI) pada jaringan tumor glioma dan margin tumor.¹⁵

Permatasari dkk melakukan penelitian adakah hubungan antara mutasi *Isocitrate Dehydrogenase* (IDH) pada pasien glioma terhadap penilaian KPS. Penelitian lain dilakukan Laila MN dkk menilai faktor-faktor yang mempengaruhi status performa pasien tumor intrakranial di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo.² Gunawan dkk melakukan penilaian *Karnofsky Performance Scale* (KPS) dan skala *Neurologic Assessment in Neuro-Oncology* (NANO) sebelum operasi dan evaluasi 2 bulan setelah operasi pada pasien glioma.¹⁹

Pada penelitian ini dilakukan pengukuran kadar *tissue factor* plasma 1 kali saat pasien rawat inap dan indikator yang diukur adalah *Karnofsky Performance Scale* sebelum tindakan operasi di RSUP Dr. Kariadi.

Tabel 1. Daftar Penelitian yang Berkaitan dengan Kadar *Tissue Factor* dan Penilaian *Karnofsky Performance Scale* pada Kasus Tumor

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil
1.	Ender F, Freund A, Quecke T, Steidel C, Zamzow P, von Bubnoff N, Gieseler F (2020) ¹⁶	<i>Tissue factor activity on microvesicles from cancer patients</i>	Kasus kontrol 28 pasien tumor dengan risiko tinggi trombosis. Subyek kontrol terdiri dari 28 orang sehat	Kadar TF plasma pasien dengan tumor signifikan lebih tinggi dibandingkan orang sehat.
2.	Unruh D, Mirkuv S, Wray B, Drumm M, Lamano J, Li YD, Haider QF, Javier R, McCortney K, Saratsis A, Scholtens DM, Sarkaria JN, James CD, Horbinski C (2019) ¹⁷	<i>Methylation-dependent Tissue Factor suppression contributes to the reduced malignancy of IDH1 mutant gliomas</i>	Penelitian eksperimental menggunakan tikus, ekspresi TF dimanipulasi dalam IDH1 ^{mut} dan IDH1 ^{wt} yang diturunkan dari sel pasien glioma.	Induksi TF meningkatkan proliferasi, invasi, dan pembentukan koloni sel IDH1 ^{mut} dan meningkatkan pencangkokan intrakranial IDH1 ^{mut} GBM dari 0% sampai 100%. Sebaliknya, <i>knockdown</i> TF meningkatkan kelangsungan hidup tikus yang dicangkokkan IDH1 ^{wt} /EGFR ^{vIII^{amp}} GBM.

3.	Rosc D, Grabarczyk E, Bierwagen M, Wiercinsky M, Goralczyk K, Haor B, Ruszkowska- Ciastek B. (2017) ¹⁸	<i>A preliminary estimation of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and protein C in patients with intracranial tumors</i>	Kasus kontrol 77 pasien dengan tumor otak, sampel berupa darah dan jaringan tumor. Subyek kontrol terdiri atas 30 orang sehat, sampel berupa darah.	Konsentrasi TF dalam jaringan tumor dan darah pasien dengan tumor lebih tinggi dibandingkan orang sehat.
4.	Wojtukiewicz MZ, Mysliwiec M, Matuszewska E, Sulkowski S, Zimnoch L, Politynska B, Tucker SC, Honn KV. (2021) ¹⁵	<i>Imbalance in coagulation/fibrinolysis inhibitors resulting in extravascular thrombin generation in gliomas of varying levels of malignancy</i>	Kohort 40 pasien glioma yang dioperasi, sampel diambil dari jaringan glioma dan jaringan dari margin tumor.	Didapatkan ekspresi yang kuat dari <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor-2</i> (TFPI2) pada glioma derajat rendah. Sedangkan keberadaan antigen <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i> terdeteksi pada glioma derajat tinggi.
5.	Permatasari EA, Malueka RG, Dwianingsih EK (2018)	Hubungan mutasi gen <i>Isocitrate Dehydrogenase</i> (IDH) dengan nilai <i>Karnofsky Performance Scale</i> (KPS) pada pasien glioma di Indonesia	<i>Cross sectional</i> 37 pasien glioma. Dilakukan analisis DNA dan penilaian KPS pasien glioma dengan mutasi IDH.	Adanya mutasi gen IDH1/2 tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan nilai <i>Karnofsky Performance Scale</i> pada pasien glioma di Indonesia.

6. Laila MN, Andriani R, Sofyan HR, Anindhita T. (2017) ²	Faktor-faktor yang mempengaruhi status performa pasien tumor intrakranial di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo	Kohort retrospektif 68 pasien tumor intrakranial. Dilakukan pencatatan faktor klinis saat admisi, patologi anatomi, dan KPS.	Subjek dengan penurunan kesadaran saat masuk perawatan akan cenderung memiliki KPS < 70 dibanding faktor-faktor klinis lainnya dengan risiko 5,2x menyebabkan status performa yang rendah tersebut saat admisi.
7. Gunawan PY, Islam AA, Patellongi I, Nasrum M, Anindhita T. (2020) ¹⁹	<i>Karnofsky Performance Scale and Neurological Assessment of Neuro-Oncology Scale as Early Predictor in Glioma.</i>	Subyek 47 pasien glioma. Dilakukan pemeriksaan mutasi IDH dan metilasi MGMT pada pasien glioma, kemudian dilakukan pemeriksaan KPS dan skala NANO sebelum operasi dan 2 bulan setelah operasi	Median KPS sebelum dan 2 bulan setelah operasi adalah 50 (30-80) dan 60 (0-100), sedangkan median skala NANO sebelum dan 2 bulan setelah operasi adalah 5 (0-12) dan 3 (0-12). Luaran yang baik ditemukan pada 63,8% (KPS) dan 78,7% (Skala NANO). Skala fungsional awal pasien secara signifikan terkait dengan luaran yang baik
