

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tromboemboli Vena (TEV) adalah komplikasi yang sering ditemui pada penyakit keganasan atau kanker. Kejadian penyakit Tromboemboli Vena (TEV) pada populasi secara umum relatif rendah, sekitar 1-3/1.000 per tahun. Zhang, dkk mendapatkan data kejadian TEV sebesar 13,2% yang terdiri dari 6,2% Trombosis Vena Dalam (*Deep Vein Thrombosis/TVD*) dan 4,9% Emboli Paru (EP), serta 2,1% berupa TVD dan EP<sup>22</sup> Sementara diantara pasien kanker risiko terjadinya TEV adalah 4-7 kali lebih tinggi, tergantung pada jenis dan tingkat dari kanker.<sup>1,2</sup> Salah satu faktor risiko yang kejadiannya cukup tinggi memicu TEV adalah kanker. Dari suatu studi populasi skala besar didapatkan sebanyak 20% kasus baru TEV mempunyai penyakit dasar kanker, 26% lainnya bersifat idiopatik.<sup>1,4</sup> TEV terkait kanker dikaitkan dengan yang prognosis yang buruk, dan ini adalah penyebab utama kematian kedua pada pasien kanker.<sup>5</sup>

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa kanker paru termasuk salah satu kelompok keganasan dengan tingkat kejadian tertinggi terjadinya TEV dengan estimasi kejadian trombosis vaskular sebesar 4-20% dan risiko kejadian TEV lima kali lipat dibandingkan populasi umum.<sup>4,6</sup>

Kanker paru merupakan penyebab utama keganasan di dunia, mencapai hingga 13% dari semua diagnosis kanker. Data Global Cancer Statistic (GLOBOCAN) terbaru yang dirilis oleh *International Agency for Research on Cancer (IARC)-World Health Organization (WHO)* menunjukkan kenaikan kasus kanker masih terjadi di tahun 2020 dengan 19,3 juta kasus baru dan 10 juta kematian akibat kanker. Lebih dari separuh insiden dan kematian karena kanker ini terjadi di wilayah Asia. *World Health Organization (WHO)* memperkirakan bahwa pada 2030 akan terjadi lonjakan insiden kanker sekitar 300% di dunia dan 70% dari insiden kanker di negara berkembang termasuk Indonesia.<sup>7,8</sup>

Di Indonesia, berdasarkan data Globocan 2020, jumlah kasus baru kanker paru menempati urutan ke-3 (8,8%), setelah kanker payudara (16,6%), dan kanker serviks (9,2%). Menurut data WHO menyebutkan bahwa penyebab paling umum kematian akibat kanker pada tahun 2020 adalah kanker paru dengan jumlah

sebanyak 1,80 juta kematian. Risiko terkena kanker paru meningkat seiring bertambahnya usia. Lebih dari setengah kasus kanker paru yang baru didiagnosis terjadi pada orang berusia 60 tahun atau lebih. Kanker paru merupakan jenis kanker yang paling banyak yang terjadi pada laki-laki (14,1%).<sup>7,8</sup>

Kanker paru juga merupakan salah satu keganasan yang umumnya berkaitan TEV, dengan kejadian TVD yang dilaporkan 3-13,8%.<sup>8</sup> Penelitian kohort oleh *Chew, dkk* mendapatkan bahwa kejadian TEV pada jenis adenokarsinoma lebih tinggi dibandingkan Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) dan Kanker Paru Jenis Karsinoma Sel Kecil (KPKSK). *Chew, dkk* mendapatkan bahwa insidens TEV pada pasien kanker paru jenis KPKBSK dan KPKSK terjadi 3% dalam waktu 1 tahun. Penelitian yang dilakukan di RS Persahabatan tahun 2014 oleh *Majidiah, dkk* proporsi kejadian TVD di RS Persahabatan mencapai 2,3 %, dimana insiden TVD terjadi pada jenis kanker paru adenokarsinoma bisa mencapai 57,7%,<sup>9</sup> Dalam sebuah Penelitian retrospektif tahun 2011 yang dilakukan terhadap 1940 pasien dengan diagnosis kanker paru, kejadian TEV itu didapatkan 9,8% kasus, komplikasi TEV sebanyak 78% kasus, komplikasi tromboemboli arteri 27% kasus. Pada komplikasi TEV, didapatkan data TVD 55% kasus dan EP 66% kasus.<sup>3</sup>

Tromboemboli Vena merupakan penyakit yang sering ditemui pada usia yang lebih tua dan jarang terjadi sebelum akhir masa remaja. Angka kejadian meningkat tajam dengan bertambahnya usia untuk pria dan wanita untuk kejadian TEV baik TVD atau EP. Dimana insiden tahunan kejadian TEV pada pria lebih tinggi (130 per 100.000) daripada wanita (110 per 100.000), namun tingkat insiden agak lebih tinggi pada wanita selama masa subur (16-44 tahun) dibandingkan dengan laki-laki dengan usia yang sama, sedangkan angka kejadian pada individu berusia >45 tahun umumnya lebih tinggi pada laki-laki.<sup>6</sup>

Heparanase merupakan enzim  $\beta$ -D-endoglucuronidase yang mendegradasi Heparan Sulfat (HS) menjadi fragmen berukuran ~5-7 kDa. Aktivitas heparanase terlibat dalam pertumbuhan sel tumor, aktivitas peradangan, remodeling jaringan, angiogenesis dan invasi sel.<sup>5,13</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Bayam dkk didapatkan hasil bahwa peningkatan kadar heparanase telah terbukti berhubungan dengan keadaan hiperkoagulasi. Pada penelitian ini pasien dengan trombosis katup

prostetik sehubungan dengan beban trombus dan tromboemboli memiliki tingkat heparanase dasar secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kontrol.<sup>15,16</sup>

Berdasarkan permasalahan di atas dapat disimpulkan bahwa kadar heparanase meningkat pada pasien dengan trombosis vena, kadar heparanase juga meningkat signifikan pada pasien kanker paru, sehingga pada pasien kanker paru dengan TVD diharapkan kadar heparanase juga akan lebih tinggi dibandingkan pasien kanker paru tanpa TVD. Penelitian terdahulu telah banyak membahas mengenai kadar heparanase pada pasien kanker paru, tetapi belum ditemukan penelitian yang membahas mengenai perbedaan kadar heparanase pasien kanker paru yang mengalami TVD dibandingkan pasien kanker paru yang tidak mengalami TVD. Oleh sebab itu penulis tertarik melakukan penelitian mengenai perbedaan kadar heparanase pada pasien kanker paru yang terdiagnosis TVD dengan kanker paru yang tidak TVD di RSUP Dr. M. Djamil.

## **1.2 Rumusan Masalah**

- 1.2.1 Bagaimana karakteristik dasar pasien kanker paru yang mengalami TVD dan pasien kanker paru yang tidak mengalami TVD?
- 1.2.2 Berapa nilai rerata kadar heparanase pada pasien kanker paru yang mengalami TVD dan pasien kanker paru yang tidak mengalami TVD?
- 1.2.3 Apakah terdapat perbedaan kadar heparanase pasien kanker paru yang mengalami TVD dibandingkan kanker paru yang tidak mengalami TVD?

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

Terdapat perbedaan kadar heparanase pasien kanker paru yang mengalami TVD yang lebih tinggi dibandingkan pasien kanker paru yang tidak mengalami TVD.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbedaan kadar heparanase pasien kanker paru yang mengalami TVD dan pasien kanker paru yang tidak mengalami TVD.



#### 1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik dasar pasien kanker paru yang mengalami TVD dan pasien kanker paru yang tidak mengalami TVD.
2. Mengetahui nilai rerata kadar heparanase pada pasien kanker paru yang mengalami TVD dan pasien kanker paru yang tidak mengalami TVD dan signifikansi perbedaan kadar heparanase pada kedua kelompok.
3. Mengetahui nilai *cut-off point* kadar heparanase terhadap kejadian TVD pada pasien Kanker Paru

#### 1.5 Manfaat Penelitian

##### 1.5.1 Bidang Akademik

Hasil studi penelitian ini dapat memberikan pengetahuan tentang perbedaan kadar heparanase pasien kanker paru yang mengalami TVD dan yang tidak mengalami TVD.

##### 1.5.2 Bidang Klinik

1. Hasil penelitian ini dapat membantu klinisi dalam memperkirakan strategi penatalaksanaan yang lebih tepat dan lebih dini pada pasien kanker paru yang berisiko terjadi TVD.
2. Hasil studi penelitian ini dapat menjadi dasar studi selanjutnya mengenai peran heparanase sebagai salah satu prediktor terhadap kejadian TVD pada kanker paru.

##### 1.5.3 Bidang Masyarakat

Penelitian ini dapat menjadi salah satu upaya kita melakukan skrining awal dalam upaya mencegah kejadian TVD pada pasien kanker paru.