

INDONESIAN JOURNAL OF CANCER

Volume 9 • No. 3 • July - September 2015

ISSN 1978 - 3744

Published every 3 month

- Trust Board :** Vice President of "Dharmais" Cancer Hospital
Board of Direction : HRD and Education Director
Medical and Treatment Director
General and Operational Director
Finance Director
- President :** Dr. dr. M. Soemanadi, Sp. OG
Finance : dr. Sariasih Arumdati, MARS
Secretary : dr. Kardinah, Sp. Rad
Artistic : dr. Edy Soeratman, Sp.P
Production Manager : dr. Zakifman Jack, Sp.PD, KHOM
Chief Editor : dr. Nasdaldy, Sp. OG
Editor-in-Chief : dr. Chairil Anwar, Sp.An (Anesthesiologist)
Editor : dr. Bambang Dwipoyono, Sp. OG (Gynecologist)
1. Dr. dr. Fielda Djuita, Sp.Rad (K) Onk Rad (Radiation Oncologist)
2. dr. Kardinah, Sp. Rad (Diagnostic Radiology)
3. Dr. dr. Dody Ranuhardy, Sp.PD, KHOM (Medical Oncologist)
4. dr. Ajoedi, Sp.B, KBD (Digestive Surgery)
5. dr. Edi Setiawan Tehuteru, Sp.A, MHA (Pediatric Oncologist)
Editorial Coordinator : dr. Edy Soeratman, Sp.P (Pulmonologist)
Peer-Reviewer : 1. Prof. dr. Sjamsu Hidajat, SpB KBD
2. Prof. dr. Errol Untung Hutagalung, SpB, SpOT
3. Prof. dr. Siti Boedina Kresno, SpPK (K)
4. Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG (K)
5. Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK
6. Prof. dr. Djajadiman Gatot, SpA (K)
7. Prof. dr. Sofia Mubarika Haryana, M.Med.Sc, Ph.D
8. Prof. Dr. Maksun Radji, M.Biomed., Apt
9. Prof. dr. Hasbullah Thabrany, MPH, Dr.PH
10. Prof. dr. Rainy Umbas, SpU (K), PhD
11. Prof. Dr. Endang Hanani, M.Si
12. Prof. Dr. dr. Moh Hasan Machfoed, SpS (K), M.S
13. Prof. Dr. dr. Nasrin Kodim, MPH
14. Prof. Dr. dr. Agus Purwadianto, SH, MSi, SpF (K)
15. Dr. dr. Aru Sudoyo, SpPD KHOM
16. dr. Elisna Syahrudin, PhD, SpP(K)
17. Dr. dr. Sutoto, M.Kes
18. dr. Nuryati Chairani Siregar, MS, Ph.D, SpPA (K)
19. dr. Triono Soendoro, PhD
20. Dr. dr. Dimiyati Achmad, SpB Onk (K)
21. Dr. dr. Noorwati S, SpPD KHOM
22. Dr. dr. Jacub Pandelaki, SpRad (K)
23. Dr. dr. Sri Sukmaniah, M.Sc, SpGK
24. Dr. dr. Slamet Iman Santoso, SpKJ, MARS
25. Dr. dr. Fielda Djuita, SpRad (K) Onk Rad
26. Dr. Monty P. Satiadarma, MS/AT, MCP/MFCC, DCH
27. dr. Ario Djatmiko, SpB Onk (K),
28. dr. Siti Annisa Nuhoni, SpRM (K)
29. dr. Marlinda A. Yudharto, SpTHT-KL (K)
30. dr. Joedo Prihartono, MPH
31. Dr. Bens Pardamean

Accredited No.: 422/AU/P2MI-LIPI/04/2012

Secretariat:

Rumah Sakit Kanker "Dharmais" (Pusat Kanker Nasional)
Ruang Indonesian Journal of Cancer Gedung Litbang Lt. 3
Jl. Letjen S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta 11420
Tel. (021)5681570 (ext. 2372) Fax. (021)56958965
E-mail: journal.cancer@gmail.com
Website: www.indonesianjournalofcancer.org

Published by:



Pedoman bagi Penulis

Ruang Lingkup

Majalah ilmiah *Indonesian Journal of Cancer* memuat publikasi naskah ilmiah yang dapat memenuhi tujuan penerbitan jurnal ini, yaitu menyebarkan teori, konsep, konsensus, petunjuk praktis untuk praktek sehari-hari, serta kemajuan di bidang onkologi kepada dokter yang berkecimpung di bidang onkologi di seluruh Indonesia. Tulisan hekdaknya memberi informasi baru, menarik minat dan dapat memperluas wawasan praktisi onkologi, serta member alternatif pemecahan masalah, diagnosis, terapi, dan pencegahan.

Bentuk Naskah

Naskah disusun menggunakan bahasa Indoensia, diketik spasi ganda dengan garis tepi minimum 2,5 cm. Panjang naskah tidak melebihi 10 halaman yang dicetak pada kertas A4 (21 x 30 cm). Kirimkan 2 (dua) kopi naskah beserta CD-nya atau melalui e-mail.

Naskah dikirim ke:

RS. Kanker Dharmais, Ruang Instalasi Gizi, Lt. 1
Jl. S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta 11420
Telp.: 021 581570-71 Ext. 2115 atau 021 5695 8965
Fax.: 021 5695 8965
E-mail: info@indonesianjournalofcancer.org

Judul dan Nama Pengarang

Judul ditulis lengkap dan jelas, tanpa singkatan. Nama pengarang (atau pengarang-pengarang) ditulis lengkap disertai gelar akademiknya, institusi tempat pengarang bekerja, dan alamat pengarang serta nomor telepon, faksimili, atau *e-mail* untuk memudahkan korespondensi.

Abstrak

Naskah tinjauan pustaka dan artikel asli hendaknya disertai abstrak berbahasa Indonesia dan Inggris, ditulis pada halaman pertama di bawah nama dan institusi. Panjang abstrak 100-150 kata untuk naskah panjang atau 50-100 kata untuk naskah pendek.

Tabel dan Gambar

Tabel harus singkat dan jelas. Judul table hendaknya ditulis di atasnya dan catatan di bawahnya. Jelaskan semua singkatan yang dipergunakan. Gambar hendaknya jelas dan lebih disukai bila telah siap untuk dicetak. Judul gambar ditulis di bawahnya.

Asal rujukan table atau gambar dituliskan di bawahnya. Tabel dan gambar hendaknya dibuat dengan program Power Point, Free Hand, atau Photoshop, (mengggunakan format jpeg).

Daftar Pustaka

Rujukan di dalam nas (teks) harus disusun menurut angka sesuai dengan urutan pemanpilannya di dalam nas, dan ditulis menurut sistem Vancouver. Untuk singkatan nama majalah ikutilah *List of Journal Indexed in Index Medicus*. Tuliskan sebua nama pengarang bila kurang dari tujuh. Bila tujuh atau lebih, tuliskan hanya 3 pengarang pertama dan tambahkan dkk. Tuliskan judul artikel dan halaman awal-akhir. Akurasi data dan kepastakaan menjadi tanggung jawab pengarang.

Jurnal

1. *Naskah dalam majalah/jurnal*
Gracey M. The contaminated small-bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:234-43.

2. *Organisasi sebagai pengarang utama*
Direktorat Jenderal PPM & PLP, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pengobatan malaria. *Medika* 1993; 34-23-8.
3. *Tanpa nama pengarang*
Imaging of sinusitis [editorial]. *Ped Infect J* 1999; 18:1019-20.
4. *Suplemen*
Solomkim JS, Hemsell DL, Sweet R, dkk. Evaluation of new infective drugs for the treatment of intrabdominal infections. *Clin Infect Dis* 1992, 15 Suppl 1:S33-42.

Buku dan Monograf

1. *Penulis pribadi*
Banister BA, Begg NT, Gillespie SH. Infectious Disease. Edisi pertama. Oxford: Blackwell Science; 1996.
2. *Penulis sebagai penyunting*
Galvani DW, Cawley JC, Penyunting. Cytokine therapy. New York: Press Syndicate of University of Cambridge; 1992.
3. *Organisasi sebagai penulis dan penerbit*
World Bank. World development report 1993; investing in health. New York: World Bank; 1993.
4. *Bab dalam buku*
Loveday C. Virology of AIDS. Dalam: Mindel A, Miller R, penyunting. AIDS, a pocket book of diagnosis and management. Edisi kedua. London: Arnold Holder Headline Group; 1996. H. 19-41.
5. *Attention: konferensi*
Kimura J, Shibasaki H, penyunting. Recent advanced in clinical neurophysiology. Presiding dari the 10th International 15-19 Oktober 1995.
6. *Naskah konferensi*
Begston S, Solheim BG, Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. Dalam : Lun KC, Degoultet P, Piemme TE, Reinhoff o, penyunting MEDINFO 92. Presiding the 7th World Congress on Medical Informatics: Sep 6-10, 1992; Genewa, Swiss. Amsterdam: North Holland; 1993. H. 1561-5.
7. *Laporan ilmiah*
Akutsu T. Total heart replacement device. Bethesda: National Institute of Health, Nation Heart and Lung Institute; 1974 Apr. Report No: NHH-NHL1-69-2185-4.
8. *Disertasi*
Suyitno RH. Pengamatan vaksinasi dalam hubungannya dengan berbagai tingkat gizi [disertasi]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 1983.

Publikasi lain

1. *Naskah dalam Koran*
Bellamy C. Gizi bayi adalah investasi masa depan. *Kompas* 26 Januari 2000; hal 8 kolom 7-8.
2. *Naskah dari audiovisual*
AIDS epidemic: the physician's role [rekaman video]. Cleveland: Academy of Medicine of Cleveland, 1987.
3. *Naskah belum dipublikasi (sedang dicetak)*
Connellv KK. Febrile neutrDpenia. *J Infect Dis*. In press.
4. *Naskah Jurnal dalam bentuk elektronik*
Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial online] Jan-Mar 1995 [cited 5 Jan 1996] 1910: [24 screen]. Didapat dari URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.
5. *Monograf dalam format elektronik*
CDI. LliniGiiil dermatology illustrated [monograph pada enROM]. Reeves JRT, Maibach H, CMEAMultimedia Lnnip, produser, edisi ke-2. Versi 2.0. San Diego: CMEA; 1995.
6. *Naskah dari file computer*
Hemodynamics III: the ups and down of hemodynamics [program computer]. Versi 2.2. Orlando (FL); Computerized Educational System; 1993.

INDONESIAN JOURNAL OF CANCER



Volume 9 • No. 3 • July - September 2015

Published every 3 month

Daftar Isi

- 99 – 103 Hubungan antara Ekspresi mRNA Gen Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dengan Penurunan Kadar β -hCG Serum Pasca-evakuasi Mola Hidatidosa Komplit
(*LAURENS DAVID PAULUS, YUDI MULYANA HIDAYAT, SUPRIADI GANDAMIHARDJA*)
- 105 – 110 Profil Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Onkologi Surabaya, 2014
(*LOELITA MARCELIA LUMINTANG, ADI SUSANTO, RAISSA GADRI, ARIO DJATMIKO*)
- 111 – 117 Pemahaman Perawat Mengenai Medication Errors di Bangsal Perawatan Kanker Anak RSUP Dr. Sardjito
(*SRI MULATSIH, IWAN DWIPRAHASTO, SUTARYO*)
- 119 – 125 Koagulasi Intravaskuler Diseminata pada Kanker
(*ANDREE KURNIAWAN, NATA PRATAMA HARDJO LUGITO*)
- 127 – 132 Cancer Stem Cell-Targeted Therapy: Harapan Baru Terapi Kanker
(*I GUSTI AYU ARTINI*)
- 133 – 138 Schwannoma Nervus Ulnaris
(*ACHMAD FAUZI KAMAL, HENDRA MASKA*)

Koagulasi Intravaskuler Diseminata pada Kanker

ANDREE KURNIAWAN, NATA PRATAMA HARDJO LUGITO

Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan

Diterima: 1 Juli 2014; Direview: 23 Juli 2014; Disetujui: 9 Agustus 2014

ABSTRACT

Disseminated Intravascular Coagulation is one of thrombosis manifestation other than venous thromboembolism, which onset is acute and has slight different clinical manifestation that tends to be chronic. Pathogenesis of the DIC in hematology malignancy is caused by the activation of fibrinolytic pathway by tumor cells. In solid tumor the pathogenesis is mainly because of the activation of cogulation factor by tissue factor expressed by tumor cells. The diagnosis of DIC in cancer still needs further validation from the international society of thrombosis and hemostasis and Japanese society hematology criteria in cancer subjects. The principle of therapy for DIC in cancer patients is management of the cancer itself as the underlying etiology with the target is remission. The uses of anticoagulant therapy needs further clinical trial in the future. Coagulation factor and platelet transfusion can be given if there is significant bleeding.

Keyword: Cancer, Disseminated Intravascular Coagulation

ABSTRAK

Koagulasi intravaskuler diseminata (KID) adalah manifestasi trombosis lain selain tromboemboli vena yang bersifat akut. Pada pasien kanker gambarannya sedikit berbeda, yaitu cenderung bersifat kronik, tergantung pada jenis kankernya. Patogenesis KID pada keganasan hematologi adalah akibat fibrinolisis yang meningkat. Sedangkan pada tumor solid terjadi akibat aktivasi faktor koagulasi oleh faktor jaringan yang diekspresikan oleh sel kanker. Diagnosis KID pada kanker masih memerlukan validasi kriteria dari perhimpunan trombosis hemostasis internasional dan Jepang pada kelompok pasien kanker. Prinsip terapi KID pada kanker adalah tata laksana kanker yang menjadi penyebab, dengan target remisi penyakit. Pemberian antikoagulan memerlukan uji klinis menggunakan populasi pasien kanker. Transfusi faktor koagulasi dan atau trombosit hanya diberikan apabila terdapat perdarahan yang bermakna.

Kata Kunci: kanker, koagulasi intravaskuler diseminata

PENDAHULUAN

Pasien dengan kanker berisiko lebih tinggi untuk mengalami tromboemboli vena dibandingkan populasi umum. Seringkali kejadian tromboemboli vena merupakan gejala awal suatu kanker. Namun demikian, manifestasi trombosis pada kanker tidak hanya tromboemboli vena. Koagulasi Intravaskuler Diseminata (KID) merupakan salah satu manifestasi klinis trombosis yang lain. KID merupakan sindrom sistemik trombosis pada kanker yang cukup sering didapatkan pada pasien kanker. Namun demikian, manifestasi KID *overt* lebih rendah pada KID kanker dibandingkan dengan

KORESPONDENSI:

dr. Andree Kurniawan,
SpPD
Internal Medicine, Faculty
of Medicine, University
of Pelita Harapan,
Siloam General Hospital,
Jl. Boulevard Jendral
Sudirman (near Siloam
hospital), Karawaci,
Tangerang, Banten 15811
Indonesia Phone:
+62-21-54210130
Ext: 3411
Facsimile:
+62- 21- 54210133,
Email:
andree.kurniawan@uph.edu,
a125ee@yahoo.com

pada sepsis atau trauma dan lebih bersifat subklinis.¹⁻⁷

Insiden KID pada kanker belum banyak diketahui. Laporan publikasi yang ada hanya terbatas laporan-laporan kasus pada berbagai kanker padat dan hematologi. Dalam sebuah laporan seri pasien dengan kanker padat didapatkan insiden KID pada kanker sebesar 7%. Pada pasien dengan leukemia limfositik akut, kejadian KID bisa mencapai 15-20% pasien.⁸ Sallah dkk., pada 2001 melakukan studi retrospektif terhadap 1.117 pasien dengan tumor solid dan mendapatkan pasien dengan diagnosis KID secara klinis serta laboratorium pada 76 orang (6,8%); dengan jumlah terbanyak adalah kanker payudara.³ Pada pasien dengan *Acute Promyelocytic Leukemia* (APL) yang merupakan kanker darah dan sering mengaktifasi koagulasi, didapatkan kejadian KID lebih dari 90 persen. Kejadian itu lebih banyak dilaporkan ketika akan dilakukan induksi remisi.⁸ Pada prinsipnya, KID dapat terjadi pada jenis kanker padat apa pun, bahkan pernah dilaporkan pada kanker neuroendokrin yang termasuk dalam laporan kasus yang jarang. Kanker padat yang cukup sering dilaporkan adalah kanker ginjal.^{4,5,9,10}

Mekanisme yang menyebabkan aktivasi koagulasi dan menetapnya keadaan hiperkoagulasi pada kanker telah diketahui melalui berbagai laporan penelitian yang berkaitan dengan trombosis pada kanker. Terdapat peran penting dari faktor jaringan dan mikropartikel yang dihasilkan oleh sel kanker yang terus mengaktifasi kaskade koagulasi. Faktor lain adalah sitokin sebagai respons adanya sel kanker yang menyebabkan gangguan pada mekanisme antikoagulan alamiah, jalur fibrinolitik, dan kerusakan endotel yang merupakan dampak dari terapi kemoterapi yang diberikan.^{7,8}

DEFINISI DAN ETIOLOGI

KID adalah gangguan aktivasi sistemik jalur koagulasi di dalam pembuluh darah yang masif dan menyebabkan penumpukan fibrin teraktivasi di sirkulasi secara luas sehingga dapat menyebabkan gangguan aliran darah ke berbagai organ dan akhirnya terjadi gagal organ multipel. Pada saat yang sama, terjadi konsumsi trombosit dan faktor koagulasi yang berakibat aktivasi koagulasi terus berlanjut, dan karena terpakainya trombosit dan faktor koagulasi tersebut menyebabkan terjadi manifestasi perdarahan berat.^{2,6,7} Salah satu kondisi penyebab KID adalah kanker padat atau keganasan mieloproliferatif dan limfoproliferatif.¹¹ Penyebab

lain dari KID yang bisa juga terjadi pada pasien kanker dapat dilihat pada tabel 1. Pada sebuah penyebab KID bisa terdiri dari dua atau lebih penyebab yang mungkin saling berkaitan.

Tabel 1: Keadaan klinis yang berkaitan dengan KID

Kondisi	Penyebab
Sepsis/infeksi berat	Bakteri gram positif, bakteri gram negatif, <i>spirochaeta</i> , <i>rickettsiae</i> , protozoa, jamur, dan virus
Trauma	Politrauma, neurotrauma, emboli lemak
Keganasan	Tumor padat, keganasan mieloproliferatif/ limfoproliferatif
Komplikasi obstetri	Emboli cairan amnion, abrutio plasenta, plasenta previa, sindrom fetus meninggal
Kelainan vaskular	Aneurisma pembuluh darah besar, sindrom <i>Kasabach-Merritt</i>
Kerusakan organ	Pankreatitis berat, gagal hati berat
Reaksi toksik	Gigitan ular, reaksi obat
Reaksi imunologi	Reaksi transfusi hemolitik, rejeksi transplant

Dikutip dari Franchini M, et al. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Journal* 2006;4(4):1-9

PATOGENESIS

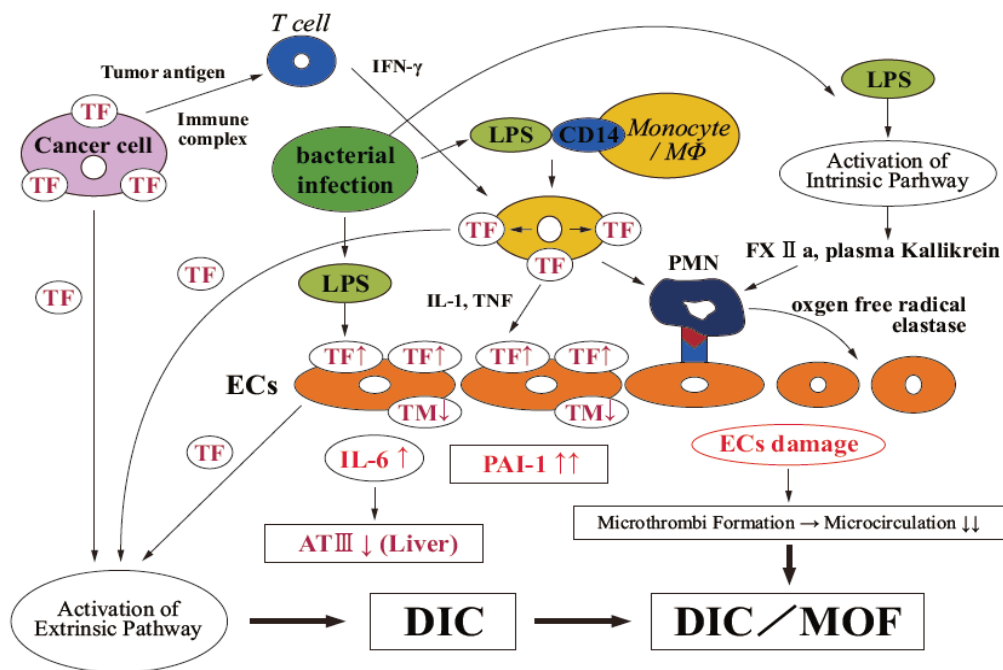
Mekanisme yang dapat menjelaskan terjadinya KID pada kanker awalnya dipelajari melalui pasien dengan APL karena KID pada kanker ini merupakan komplikasi utama. Mekanisme terjadinya KID pada pasien dengan APL melalui hiperfibrinolisis. Kelainan laboratorium yang ditemukan pada pasien dengan perdarahan masif pada APL adalah kadar fibrinogen yang rendah, produk dari degradasi fibrin dan degradasi fibrinogen yang sangat tinggi, serta konsumsi plasminogen dan α 2-antiplasmin masif. Temuan terbaru mendapatkan adanya reseptor protein fibrinolitik annexin II yang diekspresikan pada permukaan sel-sel leukemia juga mendukung pemahaman KID pada kelompok kanker ini. Tetapi, adanya laporan trombosis yang masif pada laporan otopsi pasien dengan kanker ini mendukung teori adanya aktivasi jalur koagulasi melalui faktor jaringan yang dikeluarkan oleh sel-sel kanker pada umumnya.¹²⁻¹⁷

Mekanisme terjadinya KID pada kanker solid sedikit berbeda. Pada sel-sel kanker solid diekspresikan molekul prokoagulan yang berbeda-beda seperti faktor jaringan yang akan terikat pada faktor VII(a) yang akan mengaktifasi faktor IX dan X serta

prokoagulan kanker. Studi pada pasien kanker payudara menunjukkan faktor jaringan yang diekspresikan oleh sel kanker payudara merupakan faktor jaringan yang aktif terhadap faktor koagulasi. Namun, faktor jaringan tersebut tidak didapatkan pada material yang dikeluarkan oleh tumor *mamae* yang jinak. Laporan penelitian lain mendapatkan faktor jaringan juga berperan pada metastasis dan angiogenesis dari sel kanker.¹⁵⁻²² Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa sel-sel tumor yang dapat menyebabkan metastasis juga berperan terhadap terjadinya trombosis yang tidak ditemukan pada tumor jinak. Di sisi lain, pada KID umumnya ditandai oleh gangguan sistem fibrinolitik, terutama akibat kadar fibrinolitik inhibitor seperti penghambat aktivasi plasminogen (PAI-1). Faktor lain yang relatif baru ditemukan adalah kadar plasma endotelin yang

tinggi berkaitan dengan progresi KID.^{8,15} Skema mekanisme *onset* KID pada pasien dengan kanker dapat dilihat pada gambar 1.

Pada akhirnya, seluruh jalur yang berkontribusi terhadap terjadinya KID diperankan oleh aktivasi sitokin. Interleukin 6 (IL-6) telah diketahui sebagai salah satu sitokin proinflamasi yang paling penting yang dapat menyebabkan ekspresi faktor jaringan pada sel-sel kanker. Sebaliknya, perubahan pada fibrinolisis dan antikoagulan alamiah pada mikrovaskuler dikendalikan oleh *Tumor necrosis factor-α*. Sitokin lain seperti IL-10 dikenal dapat menghambat KID. Dengan demikian, kejadian KID pada berbagai jenis kanker amat berbeda, tergantung pada kemampuan dari sel kanker mengaktifkan koagulasi atau fibrinolisis melalui aktivasi berbagai jalur sitokin.^{7,8}



Gambar 1:

Mekanisme *onset* KID pada pasien dengan kanker dan penyakit infeksi. AT III, antitrombin III; Ecs, sel endotel; IFN-γ, interferon; IL-6, interleukin-6; LPS, lipopolisakarida; MOF, gagal organ multipel; PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*; PMN, polimorfonuklear; TF, Faktor jaringan; TM, trombomodulin. (Dikutip dari Kaneko T, Wada H. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *J Clin Exp Hematopathol* 2011;51(2):67-74)

DIAGNOSIS

Manifestasi klinis yang paling sering ditemukan pada KID adalah perdarahan, trombosis atau keduanya, dan pada kasus yang berat dapat disertai gangguan satu atau lebih organ dalam.² Skema dalam mendiagnosis KID secara umum adalah sebagai berikut. Adanya penyakit yang mendasari akan mengaktifkan koagulasi secara sistemik yang berakibat meningkatnya pembentukan fibrin dan konsumsi faktor koagulasi serta trombosit. Adanya pembentukan fibrin akan menyebabkan terbentuknya trombosis di mikrovaskular yang pada akhirnya menyebabkan gagal organ akibat terganggunya perfusi ke organ yang bersangkutan. Di lain pihak, adanya konsumsi trombosit dan faktor koagulasi akan menyebabkan jumlahnya berkurang dan pada akhirnya timbul perdarahan.^{2,23-25}

Pada KID tidak ada pemeriksaan laboratorium tunggal yang cukup sensitif dan spesifik untuk mendiagnosis secara pasti KID. Pada mayoritas kasus, diagnosis ditegakkan berdasarkan gabungan beberapa hasil laboratorium pada seseorang dengan kondisi yang berkaitan dengan KID. Penemuan laboratorium klasik yang dapat ditemukan adalah pemanjangan masa pembekuan, yaitu masa protrombin, masa tromboplastin teraktifasi parsial, dan masa trombin; peningkatan *marker* yang terkait fibrin seperti produk degradasi fibrin (FDP) dan D-dimer; serta penurunan kadar trombosit, fibrinogen, faktor koagulasi seperti faktor V dan VII, serta inhibitor koagulasi seperti antitrombin dan protein C.^{2,23-26}

Pada kasus kanker, manifestasi klinis acapkali tidak seperti KID pada umumnya. Trombositopenia merupakan tanda awal terjadinya KID pada kanker, terutama apabila tidak terdapat gangguan fungsi hati karena jumlah faktor koagulasi akan terlihat normal akibat kompensasi produksi faktor koagulasi di hati. Pengukuran penanda yang terkait dengan fibrin, seperti fibrin terlarut atau produk degradasi fibrin, dapat membantu mendiagnosis, namun nilai spesifisitas pemeriksaan tersebut masih dipertanyakan. Produk degradasi fibrin di sirkulasi dilaporkan dapat ditemukan pada KID dengan tumor solid. Sel darah merah terfragmentasi, walau jarang, dapat ditemukan pula dengan insiden tidak lebih dari 10%.^{1,3} Taylor dkk., pada tahun 2001 melaporkan nilai trombosit yang rendah dan kadar D-dimer yang tinggi ditemukan lebih banyak pada KID *overt*. Selain itu, didukung pula oleh kadar fibrinogen, sel darah merah terfragmentasi, dan waktu protrombin.³

Beberapa sistem penilaian risiko yang dikeluarkan oleh perhimpunan trombosis dan hemostasis internasional (ISTH) dapat membantu mendiagnosis KID

karena memiliki akurasi yang baik. Berdasarkan beberapa pengamatan, sistem penilaian ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi lebih dari 90 persen. Namun, hampir semua data yang digunakan untuk membuat sistem penilaian tersebut adalah pada pasien sepsis dan trauma. Dengan demikian, masih dipertanyakan apakah sistem penilaian tersebut juga dapat digunakan pada pasien kanker. Sistem penilaian lain yang hampir serupa dikeluarkan oleh perhimpunan trombosis dan hemostasis dari Jepang. Hasilnya menjanjikan untuk dipakai pada pasien kanker, terutama leukemia. Sistem penilaian KID pada kanker memiliki akurasi yang lebih tinggi pada studi validasi prospektif awal dibandingkan dengan yang dikeluarkan oleh ISTH, karena subjek penelitian didominasi oleh pasien leukemia.¹ Berbagai kriteria KID yang dikeluarkan oleh beberapa perhimpunan dapat dilihat pada tabel 2.

Algoritma penilaian diagnosis KID menurut ISTH terdiri dari 5 langkah. Langkah pertama adalah menilai risiko apakah pasien memiliki kondisi yang berkaitan dengan KID. Bila langkah pertama terpenuhi, masuk ke langkah kedua dengan memeriksa kadar trombosit, fibrinogen, monomer fibrin terlarut, dan produk degradasi fibrin. Setelah itu, masuk ke langkah ketiga dengan memberikan skor untuk setiap pemeriksaan laboratorium: hitung trombosit ($>100 \times 10^9/L=0$; $<100 \times 10^9/L=1$, $<50 \times 10^9/L=2$), peningkatan *marker* terkait fibrin (tidak ada peningkatan=0; peningkatan sedang=1; peningkatan tinggi=3), pemanjangan masa protrombin (<3 detik=0; >3 detik namun <6 detik=1; >6 detik=2), serta kadar fibrinogen ($>1g/L=0$; $<1g/L=1$). Langkah keempat adalah menjumlahkan skor yang ada. Langkah kelima menentukan apakah KID atau bukan. Dikatakan KID *overt* apabila total skor ≥ 5 dan mengulang perhitungan skor setiap hari. Apabila total skor < 5 maka dikatakan sugestif KID *non-overt*, langkah selanjutnya adalah mengulang setelah 1-2 hari.^{2,22}

TATA LAKSANA

Penyebab dan manifestasi klinis KID yang amat heterogen membuat pendekatan terapi KID menjadi sulit. Tata laksana KID adalah terapi kondisi yang mendasarinya, terapi pengganti dan suportif, serta kontrol mekanisme yang mendasarinya.² Pemahaman terkini tentang patogenesis KID yang mendasari membuat terapi beberapa pendekatan terapi KID yang baru. Namun demikian, pemilihan terapi tersebut masih kontroversial dan seharusnya pertimbangan tersebut dilakukan secara individual berdasarkan perjalanan klinis dan beratnya gejala KID yang ada. Modalitas terapi KID dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 2: Perbandingan kriteria diagnostik KID menurut JMHLW, overt, dan JAAM

	Kriteria KID <i>overt</i> ISTH	Kriteria KID JMHLW	Kriteria diagnosis KID JAAM
Penyakit mendasari	0 poin (esensial)	1 poin	0 poin (esensial)
Gejala klinis	0 poin	perdarahan 1 poin Gagal organ 1 poin	skor SIRS ≥ 3 ; 1 poin
Hitung platelet ($\times 10^3 \mu\text{L}$)	>50 namun <100; 1 poin <50; 2 poin	>80 namun <120; 1 poin >50 namun <80; 2 poin <50; 3 poin	>80 namun <120 atau >30% penurunan; 1 poin <80 atau > 50% penurunan; 3 poin
Penanda terkait fibrin	FDP, D-dimer, SF meningkat sedang; 2 poin meningkat tinggi; 3 poin	FDP ($\mu\text{g/mL}$) >10 namun < 20; 1 poin >20 namun <40; 2 poin >40; 3 poin	FDP ($\mu\text{g/mL}$) >10 namun <25; 1 poin >25; 3 poin
Fibrinogen (g/L)	<1; 1 poin	>1 namun <1,5; 1 poin <1; 2 poin	tidak ada
PT	Pemanjangan PT (detik) >3 namun <6; 1 poin >6; 2 poin	Rasio PT >1,25 namun <1,67; 1 poin >1,67; 2 poin	Rasio PT >1,2; 1 poin
Diagnosis KID	≥ 5 poin	≥ 7 poin	≥ 4 poin

Keterangan:

JAAM, Japanese Association for Acute Medicine; JMHLW, Japanese Ministry of Health, ISTH, International Society of Thrombosis and Hemostasis; FDP, Fibrin/Produk degradasi Fibrin; PT, protrombin
(Dikutip dari Kaneko T, Wada H. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *J Clin Exp Hematopathol* 2011;51(2):67-74)

Tabel 3: Modalitas terapi untuk KID

Terapi pengganti	<i>Fresh-frozen plasma</i>
Antikoagulan	<i>Unfractionated</i> dan <i>Low-molecular weight</i> heparin Danaparoid sodium Rekombinan hirudin Rekombinan <i>tissue factor pathway inhibitor</i> Rekombinan nematode protein antikoagulan c2
Perbaikan jalur antikoagulan	Antitrombin Rekombinan protein C teraktifasi
Agen lain	Rekombinan faktor VII teraktifasi Agen antifibrinolitik Antibodi antiselektin Rekombinan Il-10 Antibodi monoklonal terhadap TNF dan CD14

Dikutip dari Franchini M, et al. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Journal* 2006;4(4):1-9

Kejadian KID pada kanker dapat berkurang apabila kanker tersebut dibuat remisi. Pemberian terapi antikoagulan pada KID pasien kanker belum pernah dilakukan dalam uji klinis.¹ Melalui pemahaman pada KID, terjadi aktivasi koagulasi yang luas. Oleh karena itu, terapi antikoagulan dapat menjadi pendekatan terapi yang rasional. Namun demikian,

belum ada bukti apakah pemberian heparin pada pasien KID dapat menghasilkan perbaikan dari hasil akhir secara klinis. Pada suatu studi awal dilaporkan bila pemberian heparin dapat memperbaiki kelainan laboratorium yang berkaitan dengan KID. Pada beberapa literatur, terapi heparin mungkin berguna pada KID akut dan manifestasi tromboemboli yang

ditandai adanya purpura fulminan. Oleh karena itu, profilaksis tromboemboli vena menggunakan heparin *unfractionated* atau *low molecular* telah menjadi standard terapi pasien dengan kanker dan KID.^{7,8}

Kadar trombosit dan faktor koagulasi yang rendah dapat meningkatkan risiko perdarahan. Namun, terapi penggantian plasma dan trombosit seharusnya tidak diberikan hanya dengan dasar kelainan laboratorium semata. Terapi ini juga diindikasikan pada pasien dengan perdarahan aktif, mereka yang akan menjalani prosedur invasif, serta risiko tinggi perdarahan. Umumnya, transfusi trombosit diberikan bila terjadi perdarahan dengan trombosit kurang dari $50 \times 10^9/L$. Pada pasien tanpa perdarahan, batas transfusi trombosit lebih rendah, yaitu kurang dari $10-20 \times 10^9/L$.^{8,27}

Pada pasien dengan perdarahan berat, terapi antifibrinolitik dapat dipertimbangkan, terutama pada kasus APL dan beberapa kasus KID pada kanker prostat. Pada kasus yang lain, belum terdapat bukti yang dapat mendukung pemberian antifibrinolitik.²⁷ Pemberian rekombinan faktor VII bermanfaat pada beberapa kasus, namun memerlukan bukti klinis yang lebih tinggi seperti uji samar teracak ganda dan metaanalisis.²⁸⁻³⁰

KESIMPULAN

Manifestasi klinis KID pada kanker lebih bersifat subklinis dan trombositopenia merupakan manifestasi klinis awal terjadinya KID pada kanker. Diagnosis KID pada kanker masih memerlukan validasi kriteria dari ISTH dan atau JSH. Kriteria KID yang dikeluarkan oleh JSH sepertinya memberikan nilai akurasi lebih baik, namun perlu studi validasi lanjutan. Prinsip terapinya masih mengikuti terapi KID akibat hal lain, namun pemberian antikoagulan dan faktor pengganti memerlukan uji klinis yang menggunakan populasi pasien kanker. Jika kanker tersebut remisi maka KID akan mengalami perbaikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Levi M. Prevention of disseminated intravascular coagulation in cancer. *Hematologica* 2005;1(9):52-3
- Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Journal* 2006;4(4):1-9
- Yavasoglu I. Malignancies and disseminated intravascular coagulation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(7):4459
- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathological study. *Thromb Haemost* 2001;86:828-33
- Tanriverdi O. Predictive value of baseline plasma D-dimers for chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with stage III colon cancer: a pilot study. *Asian Pac J cancer Prev* 2013;14:293-7
- Taylor FB, Toh CH, Hoots WK. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30
- Dalainas I. Pathogenesis, diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation: a literature review. *Eur Rev Med and Pharmacol Sci* 2008;12:19-31
- Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:129-36
- Teh R, Tsoi DT. Acute disseminated intravascular coagulation in neuroendocrine carcinoma. *Case Rep Oncol*. 2012;5(3):524-9
- Van Wissen S, Bastiaansen BA, Stroobants AK. Catastrophic antiphospholipid syndrome mimicking malignant pancreatic tumor- a case report. *Lupus* 2008;17:586-90
- Cook DJ, Crowther MA, Meade MO. Prevalence, incidence, and risk factors for venous thromboembolism in medical surgical intensive care unit patients. *J Crit care* 2005;20:309-13
- Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007;35:2191-5
- Levi M. Cancer and thrombosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003;1:668-71
- Barbui T, Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:593-604
- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, et al. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathological study. *Thromb Haemost* 2001;86:828-33
- Rickles FR, Brenner B. Tissue factor and cancer. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:143-5
- Nadir Y, Vlodavsky I, Brenner B. Heparanase, tissue factor, and cancer. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:187-94
- Milsom C, Yu J, May L. Diverse roles of tissue factor-expressing cell subsets in tumor progression. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:170-81
- Zangari M, Anaissie E, Barlogie B. Increased risk of deep vein thrombosis in patient with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;98:1614-5
- Bona RD. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:147-55
- Walshe LJ, Malak SF, Eagan J. Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol* 2002;20:3276-81
- Kaneko T, Wada H. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *J Clin Exp Hematopathol* 2011;51(2):67-74
- Baktiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the international society of thrombosis and

- haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2004;32:2416-21
24. Levi M, de Jonge E, Meijers J. The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Blood rev* 2002;16:217-33
 25. Patel R, Cook DJ, Meade MO, et al. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study. *J Crit Care* 2005;20:341-7
 26. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:222
 27. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007;356:2301-11
 28. Wheather MJ, Mead GM, Bhandari S. Recombinant factor VIIa in the management of pulmonary hemorrhage associated with metastatic choriocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:1008-10
 29. Shenoy A, Savani BN, Barrett AJ. Recombinant activated factor VII to treat diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:622-3
 30. Erikci AA, Ozturk A, Sayan O. Recombinant activated factor VII for severe uterine bleeding after chemotherapy in a woman with acute myeloid leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:323-4

A	
ACHMAD FAUZI KAMAL	IJOC 9 ; 3 ; 133 – 138
ADI SUSANTO	IJOC 9 ; 3 ; 105 – 110
ANDREE KURNIAWAN	IJOC 9 ; 3 ; 119 – 125
ARIO DJATMIKO	IJOC 9 ; 3 ; 105 – 110
H	
HENDRA MASKA	IJOC 9 ; 3 ; 133 – 138
I	
I GUSTI AYU ARTINI	IJOC 9 ; 3 ; 127 – 132
IWAN DWIPRAHASTO	IJOC 9 ; 3 ; 111 – 117
L	
LAURENS DAVID PAULUS	IJOC 9 ; 3 ; 99 – 103
LOELITA MARCELIA LUMINTANG	IJOC 9 ; 3 ; 105 – 110
N	
NATA PRATAMA HARDJO LUGITO	IJOC 9 ; 3 ; 119 – 125
R	
RAISSA GADRI	IJOC 9 ; 3 ; 105 – 110
S	
SRI MULATSIH	IJOC 9 ; 3 ; 111 – 117
SUPRIADI GANDAMIHARDJA	IJOC 9 ; 3 ; 99 – 103
SUTARYO	IJOC 9 ; 3 ; 111 – 117
Y	
YUDI MULYANA HIDAYAT	IJOC 9 ; 3 ; 99 – 103

Ucapan Terimakasih Mitra Bestari

Redaksi Indonesian Journal of Cancer menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada para Mitra Bestari atas Kontribusinya pada penerbitan Indonesian Journal of Cancer Volume 9, edisi no. 3 tahun 2015.

Prof. dr. Errol Untung Hutagalung, SpB, SpOT
Departemen Traumatology & Orthopaedy Fakultas kedokteran Universitas Indonesia/RSUP. Dr. Cipto Mangunkusomo Jakarta

Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG (K)
Divisi Ginekologi-Onkologi Fakultas kedokteran Universitas Indonesia/RSUP.
Dr. Cipto Mangunkusomo Jakarta

Dr. dr. Dimyati Achmad, SpB Onk (K)
Divisi Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS.
Hasan Sadikin Bandung

Dr. Noorwati Sutandyo, SpPD KHOM
Hematologi-Onkologi Medik RS. Kanker "Dharmais" Jakarta