

Artikel asli

HUBUNGAN ANTARA STADIUM KEGANASAN NON-HEMATOLOGI DENGAN D-DIMER SEBAGAI INDIKATOR KEJADIAN TROMBOSIS

I Putu Wantera, I Made Bakta

Bag/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Uunud/ RSUP Sanglah Denpasar, Bali

e-mail: made_bakta@hotmail.com

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN STAGE OF NON-HEMATOLOGIC MALIGNANCY WITH D-DIMER AS THROMBOSIS INDICATOR

Thrombotic complications are among the most common causes of death in patients with malignancy. D-dimer level is a persistent hemostatic activity sign and a predictor of a repeated thrombosis. This study was cross sectional study to know correlation the level of D-dimer with the clinical stages of non-hematologic malignancy.

Forty three consecutive patients with non-hematologic malignancy. All patients underwent D-dimer testing. The relationships between D-dimer and stages of non-hematologic malignancy were analysed by spearman correlation.

43 patients with non-hematologic malignancy, 8 (18.6%) were in stage II with median D-dimer 445.0 µg/dL (226.25 – 959.25), 28 (65%) were in stage III with median D-dimer 1012.0 µg/dL (454.00 – 1632.75), 7 (16.3%) were in stage IV with median D-dimer 666.0 µg/dL (590.00 – 1721.00). Of 43 patients, 5 (11.6%) were with nasopharynx malignancy and median D-dimer level 628.0 µg/dL (380.00 – 3214.50); 19 (44.2%) were with cervix malignancy and median D-dimer 849.0 µg/dL (344.00 – 1458.00); 7 (16.3%) were with mammae malignancy and median D-dimer 617.0 µg/dL (380.75 – 1370.75); 4 (9.3%) were with lung malignancy and median D-dimer 1758.0 µg/dL (897.00 – 4361.00); 8 (18.6%) were with other malignancies and median D-dimer 675.3 µg/dL (412.0 – 1208.50). Median D-dimer levels had a tendency to increase as the stages of non hematologic malignancy were higher. However, D-dimer had no correlation to stages of non hematologic malignancy (correlation spearman 0.157; p=0.313).

There is no correlation between D-dimer level and stages of non hematologic malignancies as an indicator of thrombosis. But there was a tendency of increasing level of D-dimer as the stages were increasing

Keywords: thrombosis, D-dimer, stages of malignancy, type of malignancy

PENDAHULUAN

Yang dimaksud dengan keganasan ialah penyakit dengan kumpulan sel abnormal yang tidak dapat dikendalikan pertumbuhan dan proliferasinya akibat berbagai perubahan genetik dan pengaruh faktor lingkungan tertentu, serta memiliki kemampuan metastasis jauh.¹ Secara umum penyakit keganasan dapat dibagi menjadi 2 golongan besar yaitu keganasan hematologis

dan non-hematologis yaitu penyakit-penyakit keganasan diluar dari keganasan hematologis. Terminologi solid tumor yaitu masa jaringan abnormal yang umumnya tidak mengandung cairan, sering digunakan untuk keganasan non-hematologis meskipun sebenarnya tidak tepat karena tidak semua solid tumor bersifat ganas, seperti misalnya pada lipoma.²

Trombus adalah massa solid atau bentuk plak pada sirkulasi yang berasal dari kostituen darah. Struktur

dasarnya adalah dari platelet dan fibrin. Secara klinis akan mengakibatkan terjadinya iskemia bila terjadi penyumbatan vaskuler lokal atau terbentuknya emboli.³ Trombosis adalah pembentukan masa yang berasal dari konstituen darah dalam lumen pembuluh darah dari orang yang masih hidup. Trombosis arteri menimbulkan trombus putih (*white thrombus*), sedangkan trombosis vena menimbulkan trombus merah (*red thrombus*). Dalam patogenesis trombosis dikenal *Virchows triad*, bahwa trombosis disebabkan oleh tiga faktor yaitu kerusakan dinding pembuluh darah, aliran darah dan komponen darah sendiri yang mudah membeku atau yang disebut dengan *hypercoagulable state*.⁴

Beberapa faktor yang terlibat dalam respon imun terhadap neoplasia seperti terbentuknya reaktan fase akut, metabolisme protein yang abnormal, nekrosis, gangguan hemodinamik semuanya itu mempengaruhi aktivitas koagulasi darah pasien kanker. Sel-sel ganas dapat berinteraksi dengan sistem hemostasis yang mengarah ke protrombotik melalui berbagai mekanisme antara lain aktifitas prokoagulan karena sel-sel ganas dapat menghasilkan *tissue factor* (TF), *cancer procoagulant* (CP); aktifitas fibrinolitik karena sel-sel ganas mengekskresikan *urokinase-plasminogen activator receptor* (u-PAR), *urokinase-plasminogen activator* (u-PA), *tissue-plasminogen activator* (t-PA), *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), *plasminogen activator inhibitor-2* (PAI-2); pelepasan sitokin karena sel-sel ganas melepaskan interleukin- β (IL- β), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *vascular endothelial growth factor* (VEGF); dan interaksi sel-sel ganas dengan sel-sel endotelium, monosit-makrofag, serta trombosit. Terapi kanker; termasuk pembedahan, terapi hormonal, kemoterapi sitotoksik, dan juga pemasangan kateter vena sentral adalah faktor risiko bebas untuk trombosis karena mempengaruhi koagulasi darah.⁵

Tahun 2002, *World Health Organisation* (WHO) memperkirakan bahwa di seluruh dunia terdapat sekitar 24,6 juta penderita yang hidup dengan penyakit

keganasan dengan 10 juta kasus baru setiap tahunnya. Sekitar 5,5 juta kasus baru tersebut terjadi di negara-negara berkembang (*WHO National Cancer Programmes*, 2002). Pada tahun 2020 diperkirakan akan terjadi 15 juta kasus keganasan baru setiap tahun dengan kematian pada sekitar 10 juta penderita.⁶ Di Indonesia diperkirakan terdapat sekitar 170 – 190 kasus baru keganasan per 100.000 orang setiap tahun.⁷

Trombosis merupakan komplikasi yang paling umum sebagai penyebab kematian dari pasien-pasien dengan keganasan. Diperkirakan bahwa penyakit tromboemboli terjadi pada 6,8% dari pasien-pasien dengan penyakit keganasan.⁸ Secara klinis tromboemboli vena didapatkan pada 15% dari semua pasien-pasien dengan keganasan non hematologis, dan mungkin jumlahnya lebih besar bila kasus tromboemboli subklinik dapat diketahui.⁵ Insiden VTE (*venous thromboembolic event*) pada pasien-pasien dengan keganasan dilaporkan sampai 15%, tetapi angka ini meningkat menjadi 50% pada studi posmortem (Steven, 2003). Sebaliknya ditemui 20% pasien yang datang dengan sumbatan vena dalam (DVT) atau emboli paru, ternyata kemudian juga menjadi pasien kanker. Terjadinya perubahan pada komponen pembekuan darah yang menyebabkan kondisi hiperkoagulasi terjadi pada 50 – 70% pasien kanker. Di Indonesia sendiri kejadian VTE dan pelaporannya secara nasional belum ada, yang mungkin salah satu penyebabnya adalah karena penatalaksanaan pasien kanker di Indonesia masih dilaksanakan secara terkotak-kotak dan belum terpadu dalam satu tim. Dari berbagai penelitian yang ada membuktikan bahwa trombosis pada pasien kanker jelas akan meningkatkan angka kesakitan, menurunkan kualitas hidup, naiknya biaya perawatan dan dapat menurunkan angka harapan hidup pasien.⁹

Terjadinya trombosis pada keganasan mencakup proses kompleks yang terutama disebabkan oleh aktivitas prokoagulan sel kanker (*procoagulant activity* /PCA) yang merupakan interaksi antara: aktivitas prokoagulan dengan diproduksinya TF dan CP, *tumor associated*

mucin oleh sel tumor, sitokin yang dikeluarkan oleh sel kanker (INF- α , TNF- β dan VEGF), dampaknya pada proses fibrinolisis, perubahan pembuluh darah/disfungsi endotel, interaksi antara sel pasien atau pejamu (teraktifasinya: monosit, makrofag, trombosit dan sel endotel) dengan sel tumor. Monosit dan makrofag menyebabkan kerusakan endotel dan *sloughing* sel endotel pembuluh darah sehingga menjadi bersifat trombogenik. Khususnya interaksi dengan makrofag akan mengaktifkan trombosit, FXIII dan FX, yang akan meningkatkan pembentukan trombin dan selanjutnya menimbulkan trombus. Sel kanker yang utuh mampu melepaskan vesikel plasma membran kedalam sirkulasi dan meningkatkan pembentukan bekuan darah.⁹

Aktivasi koagulasi pada pasien kanker dibuktikan oleh peningkatan pembentukan trombin yang diperlihatkan dengan petanda hematologi yang dapat diukur seperti fragmen protrombin 1 dan 2, kompleks trombin-antitrombin dan D-dimer. Kadar D-dimer sebagai suatu petanda aktivasi hemostatik yang persisten dan suatu prediktor dari trombosis yang berulang.⁸ Marije ten Wolde tahun 2002 meneliti 1739 pasien yang dicurigai DVT dimana 217 (12%) adalah pasien kanker diperiksa dengan *whole blood rapid D-dimer test* (SimpliRED) dengan ultrasonografi sebagai rujukan mendapatkan nilai duga negatif 97% untuk kedua kelompok baik yang kanker maupun non kanker. Sensitifitas 98% dan spesifisitas 48% untuk kelompok kanker sedangkan untuk kelompok non kanker sensitifitasnya 93% dan spesifisitasnya 64%.

Terdapat korelasi yang signifikan antara kadar D-dimer plasma dengan stadium kanker payudara ($p=0,002$), dan keterlibatan limponodi aksila ($p=0,001$). Median kadar D-dimer plasma secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan karsinoma invasif dibandingkan dengan karsinoma *in situ*.¹⁰ Belum banyak diketahui, apakah hal ini juga terjadi pada tumor solid (non hematologis) lainnya. Sehingga menarik untuk dilakukan penelitian yang lebih luas mengenai hubungan

antara stadium klinis keganasan non hematologis dengan trombosis yang ditentukan dengan mengukur kadar D-dimer di RSUP Sanglah Denpasar-Bali.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang bertujuan untuk mencari hubungan antara stadium keganasan non hematologi dengan D-dimer sebagai indikator kejadian trombosis. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah penderita penyakit keganasan non-hematologis dewasa yang datang ke Rumah Sakit Sanglah Denpasar. Empat puluh tiga pasien dengan keganasan non hematologi yang dirawat jalan dan inap di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah pada kurun waktu Juli sampai dengan Agustus 2008 diikutkan dalam penelitian ini. Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua penderita penyakit keganasan non-hematologis berusia dewasa (usia ≥ 12 tahun). Dengan diagnosis dari bagian/divisi terkait untuk keganasan nonhematologis primer dari organ-organ berikut ini: kepala dan leher (keganasan intrakranial, nasofarings, tiroid, mata, kelenjar ludah / rongga mulut), payudara, paru, lambung, kolorektal, hati, kaput pankreas, tulang, jaringan lunak, kulit, keganasan ginekologi (ovarium, endometrium, serviks uteri, vulva) serta keganasan urologi (ginjal, prostat, buli-buli, penis, testis). Penderita keganasan non-hematologis berusia dewasa yang sedang mengikuti suatu uji klinis tertentu, sedang mengandung/hamil, sudah menjalani operasi terhadap penyakit keganasannya, sudah dan sedang mendapat kemoterapi, obesitas, menderita penyakit jantung, menggunakan kontrasepsi oral, immobilisasi dieksklusi dari penelitian ini.

Dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan laboratorium meliputi darah lengkap, BUN, serum kreatinin, AST/ALT, D-dimer.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Sanglah Denpasar sejak bulan Juli 2008 sampai dengan Septem-

ber 2008. Besar sample penelitian adalah 43 orang pasien dengan keganasan non hematologi yang terdiri dari 9 orang (20,9%) laki-laki dan 34 orang (79,1%) perempuan dengan rentang usia 28 hingga 77 tahun, median 51 tahun. Dari 43 orang penderita keganasan non-hematologi yang diteliti, 5 orang (11,6%) adalah keganasan Nasofaring, 19 orang (44,2%) keganasan servix, 7 orang (16,3%) keganasan mammae, 4 orang (9,3%) keganasan paru dan 8 orang (18,6%) keganasan yang lain. Dari stadium keganasan didapatkan 8 orang (18,6%) tergolong stadium II, 28 orang (65,1%) stadium III dan 7 orang (16,3%) stadium IV. Kadar D-dimer serum kurang dari 500 µg/dL 14 orang (32,6%) dan lebih dari atau sama dengan 500 µg/dL 29 orang (67,4%) dengan nilai terendah 103 µg/dL dan tertinggi 5455 µg/dL median 806 µg/dL. (Tabel 1).

Tabel 1 Karakteristik sampel (N=43)

Karakteristik	Nilai
Jenis kelamin : N (%)	
Laki-laki	9 (20,9)
Perempuan	34 (79,1)
Umur(tahun): Median(min-max)	51 (28-77)
Jenis keganasan non hematologi : N (%)	
Keganasan Nasofaring	5 (11,6%)
Keganasan Servix	19 (44,2%)
Keganasan mammae	7 (16,3%)
Keganasan paru	4 (9,3%)
Keganasan lain	8 (18,6%)
Stadium keganasan : N (%)	
I	0 (0)
II	8 (18,6)
III	28 (65,1)
IV	7 (16,3)

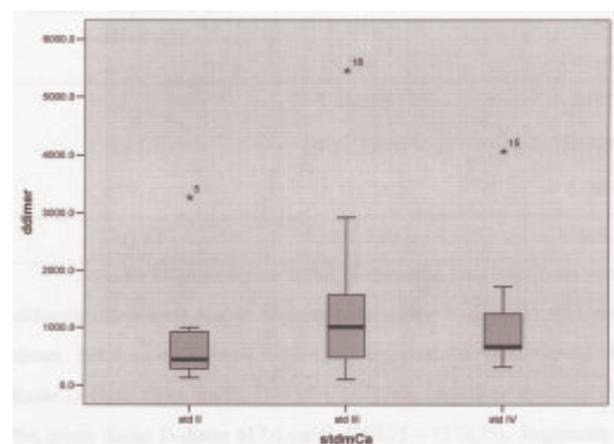
Kadar D-dimer (µg/dL)

< 500	14 (32,6)
≥ 500	29 (67,4)

Berdasarkan stadium keganasannya dari 43 orang penderita keganasan non hematologi didapatkan penderita stadium II sebanyak 8 orang (18,6%), rerata kadar D-dimer serum 445,0 µg/dL (226,25 – 959,25), stadium III 28 orang (65%), rerata kadar D-dimer 1012,0 µg/dL (454,00 – 1632,75), stadium IV sebanyak 7 orang (16,3%) rerata kadar D-dimer 666,0 µg/dL (590,00 – 1721,00). Terdapat kecenderungan peningkatan kadar D-dimer bila stadium keganasannya bertambah berat (tabel 2)

Tabel 2. Kadar D-dimer serum menurut stadium keganasan non hematologi

Stadium keganasan hematologi	N (%)	Kadar D-dimer non serum (µg/dL) Median (interkuartil range)
II	8 (18,6)	445,0 (226,25 959,25)
III	28 (65,1)	1012,0 (454,00 –1632,75)
IV	7 (16,3)	666,0 (590,00 – 1721,00)



Gambar 1. Kadar D-dimer berdasarkan stadium keganasan

Bila kadar D-dimer dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu kurang dari 500 µg/dL dan lebih dari atau sama dengan 500 µg/dL maka didapat hasil pada stadium II jumlah penderita dengan kadar D-dimer kurang dari 500 µg/dL sebanyak 5 orang (62,5%) dan kadar D-dimer lebih dari atau sama dengan 500 µg/dL sebanyak 3 orang (37,5%). Pada stadium III jumlah penderita dengan kadar D-dimer kurang dari 500 µg/dL sebanyak 7 orang (25,0%) dan penderita dengan kadar D-dimer lebih dari atau sama dengan 500 µg/dL sebanyak 21 orang (75%). Pada stadium IV jumlah penderita dengan kadar D-dimer kurang dari 500 µg/dL sebanyak 1 orang (14,3%) dan penderita dengan kadar D-dimer lebih dari atau sama dengan 500 µg/dL sebanyak 6 orang (85,7%). Secara keseluruhan dari 43 besar sampel penelitian ini, 13 orang (30,2%) dengan kadar D-dimer kurang dari 500 µg/dL dan 30 orang (69,8%) dengan kadar D-dimer diatas 500 µg/dL. Tabel 3 menunjukkan kecenderungan bahwa semakin tinggi stadium keganasan, nilai D-dimer diatas atau sama dengan 500 µg/dL sebagai indikator trombosis juga semakin meningkat.

Tabel 3. Kadar D-dimer kurang dari 500 µg/dL dan lebih dari atau sama dengan 500 µg/dL menurut stadium keganasan non hematologi.

Stadium keganasan non Hematologi	Kadar D-dimer (µg/dL)	
	< 500 N (%)	≥ 500 N (%)
II	5 (62,5%)	3 (37,5%)
III	7 (25,0%)	21 (75%)
IV	1 (14,3%)	6 (85%)
T o t a l	13 (30,2%)	30 (69,8%)

Bila kadar D-dimer serum dilihat berdasarkan

jenis keganasan non Hematologi didapatkan penderita dengan keganasan nasofaring 5 orang (11,6%), rerata kadar D-dimer 628,0 µg/dL (380,00 – 3214,50), keganasan servix 19 orang (44,2%) rerata kadar D-dimer 849,0 µg/dL (344,00 – 1458,00), keganasan mammae 7 orang (16,3 %), rerata kadar D-dimer 617,0 µg/dL (380,75 – 1370,75), keganasan paru 4 orang (9,3%), rerata kadar D-dimer 1758,0 µg/dL (897,00 – 4361,00), dan keganasan lainnya 8 orang (18,6%), rerata kadar D-dimer 675,3 µg/dL (412,50 – 1208,50), seperti yang terlihat pada tabel 4 keganasan paru mempunyai nilai rerata D-dimer yang paling tinggi.

Tabel 4. Kadar D-dimer serum menurut jenis keganasan non-hematologi

Jenis keganasan	N (%)	Kadar D-dimer serum (µg/dL) Median (interkuartil range)
Keganasan Nasofaring	5 (11,6%)	628,0 (380,00 – 3214,50)
Keganasan Servix	19 (44,2%)	849,0 (344,00 – 1458,00)
Keganasan mammae	7 (16,3 %)	617,0 (380,75 – 1370,75)
Keganasan paru	4 (9,3%)	1758,0 (897,00 – 4361,00)
Keganasan lainnya	8 (18,6%)	675,3 (412,50 – 1208,50)

Pada penelitian ini untuk mencari hubungan antara variabel stadium keganasan non hematologi dengan kadar D-dimer dengan analisis uji *chi square*. Dari analisis ini didapatkan perbedaan bermakna secara statistik ($p=0,028$). Didapatkan kadar D-dimer lebih tinggi pada stadium lanjut keganasan non hematologi dibandingkan dengan stadium dini.

Tabel 5. Hubungan antara kadar D-dimer serum dengan stadium keganasan non hematologi

Stadium	Kadar D-dimer		Total
	< 500 (µg/dL)	≥ 500 (µg/dL)	
Dini	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (100)
Lanjut	8 (22,9)	27 (77,1)	35 (100)
Total	13 (30,2)	30 (69,8)	43 (100)

($\sum X^2$ 4.852; df=1; p=0,028 yate correction)

PEMBAHASAN

Dari 43 orang pasien keganasan non hematologi yang menjadi sampel pada penelitian ini didapatkan 9 orang (20,9%) laki-laki dan 34 orang (79,1%) perempuan dengan rentang usia 28 hingga 77 tahun, rerata 51 tahun. Hal ini bila dilihat dari usia penderita tidak jauh berbeda dengan penelitian Sallah S, *et al.*⁸ dari 223 pasien dengan tumor solid didapatkan median usia 57 tahun dengan rentang 29 – 81 tahun tetapi berbeda bila dilihat dari perbandingan antara jenis kelamin laki – laki dan perempuan dimana pada penelitian ini didapatkan 9/34 sedangkan Sallah S, *et al.*⁸ mendapatkan 111/112. Elting LS, *et al.* mendapatkan 52% dari 529 penderita keganasan adalah berjenis kelamin perempuan dengan rerata umur 55 tahun, tetapi kalau dilihat dari beberapa penelitian diatas jenis kelamin perempuan cenderung lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki.

Berdasarkan stadium keganasan non hematologi didapatkan penderita stadium II sebanyak 8 orang (18,6%), rerata kadar D-dimer serum 445,0 µg/dL (226,25 – 959,25), stadium III 28 orang (65%), rerata kadar D-dimer 1012,0 µg/dL (454,00 – 1632,75), stadium IV sebanyak 7 orang (16,3%) rerata kadar D-

dimer 666,0 µg/dL (590,00 – 1721,00). Sedangkan kadar D-dimer lebih dari atau sama dengan 500 µg/dL pada stadium II 3 orang (37,5%), stadium III 21 orang (75%) dan stadium IV 6 orang (85%). Secara keseluruhan jumlah D-dimer diatas atau sama dengan 500 µg/dL 30 orang (69,8%). Peningkatan D-dimer sebagai indikator trombosis pada penelitian ini cukup tinggi bila dibandingkan dengan penelitian-penelitian yang lain. Gadducci A, *et al.* mendapatkan kadar D-dimer pada kanker servix secara bermakna (p=0,001) lebih tinggi pada stadium IIb dibandingkan stadium Ib – IIa. Seitz R, *et al.* mendapatkan pada keganasan paru yang masih terbatas dibandingkan dengan penyakit yang sudah luas kadar D-dimernya bermakna secara statistik [569 (135-1948) vs 1288 (120 – 2221) µg/L, p=0,014]. Blackwell K, *et al.*¹⁰ mendapatkan median plasma D-dimer secara bermakna lebih tinggi pada pasien dengan karsinoma invasive dibandingkan dengan karsinoma in situ (p=0,0001)

Berdasarkan jenis keganasan non hematologi, dimana pada penelitian ini didapatkan penderita dengan keganasan nasofaring 5 orang (11,6%), rerata kadar D-dimer 628,0 µg/dL (380,00 – 3214,00), keganasan servix 19 orang (44,2%) rerata kadar D-dimer 849,0 µg/dL (344,00 – 1458,00), keganasan mammae 7 orang (16,3%), rerata kadar D-dimer 617,0 µg/dL (380,75 – 1370,75), keganasan paru 4 orang (9,3%), rerata kadar D-dimer 1758,0 µg/dL (897,00 – 4361,00), dan keganasan lainnya 8 orang (18,6%), rerata kadar D-dimer 675,3 µg/dL (412,50 – 1208,50). Pada keganasan paru didapatkan rata-rata kadar D-dimer paling tinggi, hal ini kemungkinan disebabkan oleh karena keganasan paru merupakan keganasan mucinous yang pada permukaan selnya menghasilkan asam sialat yang dapat mengaktifkan FX secara langsung. Caine GJ, *et al.*⁵ mendapatkan prevalensi VTE dari semua keganasan 10 – 15%, keganasan pankreas 28%, keganasan paru 27%, keganasan lambung 13%, keganasan kolon 3%, keganasan mammae premenopause 1 – 2 %, keganasan

mammae postmenopause 3 – 8%, keganasan prostat 2%. Rella C, *et al.* mendapatkan kadar D-dimer pada keganasan ginekologi kanker ovarium secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan kanker uterus (mean \pm SE = 894,2 \pm 173,7 dan 760,5 \pm 292,7 berturut – turut). Hal ini sesuai dengan Caine GJ,⁵ yang menyebutkan bahwa kejadian trombosis tidak sama pada semua jenis keganasan. Kejadian tertinggi didapatkan pada *mucin-producing adenocarcinomas*, pankreas dan traktus gastrointestinal, kanker paru dan ovarium.

D-dimer adalah hasil degradasi dari fibrin yang mempunyai ikatan silang yang diaktifkan oleh faktor XIII. Aktifasi faktor XIII membutuhkan adanya trombin, peningkatan kadar D-dimer menunjukkan terjadinya pembentukan trombin. Hal ini sangat penting dicatat bahwa kadar D-dimer dapat meningkat pada pasien-pasien keganasan bahkan pada kondisi tidak adanya penyakit tromboemboli vena.⁸ Kadar D-dimer meningkat didalam plasma pada pasien-pasien dengan berbagai keganasan, termasuk keganasan paru, prostate, servix dan kolorektal. Pada pasien keganasan kolorektal, kadar D-dimer terlihat mempunyai korelasi dengan dalamnya invasi tumor pada saat dilakukan pembedahan.¹⁰

Pada penelitian ini terdapat kecenderungan peningkatan kadar D-dimer serum bila stadium keganasannya semakin berat, setelah dilakukan uji *chi square* didapatkan perbedaan yang bermakna. Kadar D-dimer didapatkan lebih tinggi pada stadium lanjut dibandingkan stadium dini ($\sum X^2$ 4,852; df=1; p=0,028 yate correction). Untuk menilai hubungan ini dilakukan pengelompokan sampel. Sampel stadium dini adalah stadium I dan II, stadium lanjut adalah stadium III dan IV. Penelitian yang dilakukan oleh Blackwell K *et al.*¹⁰ mendapatkan hubungan yang bermakna antara stadium klinik keganasan mammae dengan kadar D-dimer (*analysis of variance test*; P=0,002). Gadducci A, *et al.* mendapatkan kadar D-dimer pada kanker servix secara bermakna (p=0,001) lebih tinggi pada stadium IIB

dibandingkan stadium Ib – IIA. Seitz R, *et al.* mendapatkan pada keganasan paru yang masih terbatas dibandingkan dengan penyakit yang sudah luas kadar D-dimernya bermakna secara statistik [569 (135-1948) vs 1288 (120 – 2221)].

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Terdapat kecenderungan peningkatan kadar D-dimer sesuai dengan stadium keganasan non hematologi. Dengan uji *chi square* didapatkan perbedaan yang bermakna. Kadar D-dimer didapatkan lebih tinggi pada stadium lanjut dibandingkan stadium dini ($\sum X^2$ 4.852; df=1; p=0,028 yate correction). Rerata kadar D-dimer serum berbeda pada berbagai jenis keganasan dengan kadar tertinggi didapatkan pada kanker paru.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan distribusi sample yang lebih merata pada setiap stadium dan pada sample yang homogen (satu jenis keganasan).

DAFTAR RUJUKAN

1. Polyak K, Meyerson M. Molecular biology, genomics and proteomics. In Holland JF, Frei III E, editors. Cancer medicine, 6th CD-ROM ed. New York: BC Decker; 2003.p.9-11
2. National Cancer Institute. Dictionary of cancer terms. Available at: <http://www.cancer.gov>. Accessed on November 15, 2005.
3. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH, Haematology. London: Blackwell Science; 2001.p.273-88.
4. Bakta IM. Thrombosis: faktor risiko tersembunyi pada penderita dengan tirah baring lama. Kumpulan Naskah-Abstrak KONAS X PHTDI 2005;54-5.

5. Caine GJ, et al. The hypercoagulable state of malignancy : pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 2002;4:465-73.
 6. WHO. World cancer reports. *CA Cancer J Clin* 2002;55:74-108.
 7. Tjindarbumi D, Mangunkusumo E. Cancer in Indonesia, present and future. *J Clin Oncol* 2001;32(suppl 1):17-21.
 8. Sallah S, et al. Plasma coagulation markers in patients with solid tumor and venous thromboembolic disease receiving oral anticoagulation therapy. *Clinical Cancer Research* 2004;10:7238-43.
 9. Irawan C. Trombosis pada kanker. In: Sudoyo AW, Setiyahadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi IV. Jakarta: Pusat Penerbitan FKUI; 2006.p.811-14.
 10. Blackwell K, Haroon Z, Broadwater G. Plasma D-dimer level in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status. *J Clin Oncol* 2000;18:600-8.
-