

## HUBUNGAN SKOR TROMBOEMBOLI DENGAN SKALA PERFORMA KARNOFSKY PADA PASIEN TUMOR INTRAKRANIAL

### THE CORRELATION BETWEEN THROMBOEMBOLIC SCORES AND KARNOFSKY PERFORMANCE SCALE IN PATIENT WITH INTRACRANIAL TUMOR

Iswandi Erwin,\* Yuneldi Anwar,\* Irina Kemala Nasution\*

#### ABSTRACT

**Introduction:** Patients with malignancy profile especially ones with intracranial tumor are at risk of thrombosis and hemostatic disturbance that could be clinically measured with various thromboembolic scores.

**Aims:** Purpose of this study is to evaluate the correlation between thromboembolic score and karnofsky performance scale (KPS) as functional outcome measurement for intracranial tumor patients.

**Methods:** A cross sectional design sampling study on intracranial tumor patients from at H. Adam Malik General Hospital from October 20<sup>th</sup> to December 20<sup>th</sup>, 2015. Hemostatic parameter was examined at the beginning of trial, thromboembolic score were measured by Wells modification score for Deep Vein Thrombosis (DVT) score were measured, and KPS was also assessed.

**Results:** There were 41 patients recruited, mostly women (61%), with glioma as the most common diagnosis (41,5%). There was negative correlation which statistically significant between Wells modification DVT score and KPS ( $r = -0.494$ ;  $p < 0.01$ )

**Discussion:** Higher risk DVT were correlate with KPS score, which shows lower quality of life significantly.

**Keywords:** Emboli, Karnofsky Performance Scale, tumor, thrombosis

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Keganasan termasuk tumor intrakranial memiliki risiko tinggi terjadi gangguan hemostasis berupa trombosis yang dapat diukur menggunakan berbagai skor tromboemboli.

**Tujuan:** Menilai hubungan antara skor tromboemboli dengan skala performa Karnofsky (*Karnofsky Performance Scale*/KPS) sebagai skala penilaian luaran untuk pasien dengan tumor intrakranial.

**Metode:** Dilakukan secara potong lintang pada pasien dengan tumor intrakranial yang berobat ke RSUP H. Adam Malik, Medan, pada Oktober-Desember 2015. Dilakukan pemeriksaan hemostasis pada saat masuk, lalu diukur skor tromboemboli berdasarkan skor *Deep Vein Thrombosis* (DVT) modifikasi Wells, kemudian dilakukan penilaian KPS.

**Hasil:** Didapatkan 41 subjek dengan mayoritas perempuan (61%) dan jenis tumor terbanyak ialah glioma (41,5%). Terdapat korelasi negatif yang signifikan antara skor DVT modifikasi Wells dengan KPS ( $r = -0,494$ ;  $p < 0,01$ ).

**Diskusi:** Semakin besar risiko DVT, maka akan semakin rendah skala KPS pasien, yang berarti semakin buruk kualitas hidupnya secara bermakna.

**Kata Kunci:** Emboli, tumor, trombosis, Skala Performa Karnofsky

---

\*Departemen Neurologi FK Universitas Sumatera Utara/RSUP Haji Adam Malik, Medan. **Korespondensi:** wandierwin@yahoo.com

#### PENDAHULUAN

Tumor intrakranial primer merupakan salah satu dari 10 penyebab kematian utama terkait kanker di Amerika Serikat dan merupakan 1,4% dari kejadian semua kanker serta 24% dari kematian terkait keganasan. Sebanyak 14 dari 100.000 orang di Amerika Serikat didiagnosis tumor intrakranial primer setiap tahunnya dengan 6 hingga 8 per 100.000 pasien merupakan tumor otak primer ganas.<sup>1</sup>

Di Sumatera Utara khususnya kota Medan terdapat beberapa penelitian menyangkut tumor intrakranial. Hakim (2005) melaporkan studi deskriptif terhadap

48 pasien tumor intrakranial sampel, mayoritas adalah laki laki (72,92%) dengan tipe terbanyak meningioma (25%).<sup>2</sup> Rambe dkk (2013) mendapatkan 75 pasien tumor dari 10 RS di Sumatera Utara dengan proporsi laki-laki dan perempuan yang hampir sama (50,7% vs 49,3%) dan rerata usia 51,45 (11-87) tahun.<sup>2,3</sup>

Tromboemboli vena (TEV) merupakan kondisi dimana darah menggumpal dan membentuk trombus pada vena, umumnya pada vena dalam pada tungkai ataupun pelvis. Hal ini dikenal dengan *deep vein thrombosis* (DVT). Trombus dapat terlepas dan bersirkulasi bersama dengan aliran darah menuju

arteri pulmonalis yang dikenal dengan emboli paru (*pulmonary embolism/PE*). Istilah TEV kini digunakan dalam cakupan DVT dan/atau PE yang merupakan komplikasi serius dalam jangka panjang.<sup>4</sup>

Frekuensi kejadian tromboemboli vena (TEV) termasuk trombosis vena dalam (*deep vein thrombosis/DVT*) dan emboli paru pada pasien dengan keganasan di Amerika Serikat diperkirakan terjadi pada 1 dari 200 kasus. Trombosis merupakan penyebab kematian kedua pada pasien kanker, setelah kanker yang diderita pasien itu sendiri. Pasien yang menderita keganasan yang disertai TEV memiliki risiko kematian lebih dini 3 kali lebih banyak dibandingkan dengan tanpa penyulit TEV.<sup>5</sup>

Studi FRONTLINE (*Fundamental Research in Oncology and Thrombosis*) menyatakan bahwa terdapat perbedaan insidens trombosis pada berbagai jenis tumor dan kanker. Kanker ovarium menduduki peringkat pertama akan kejadian trombosis dengan insidens 120 per 10.000 populasi disusul dengan tumor otak dan intrakranial dengan insidens 117 per 10.000 populasi. Sisanya ialah secara berurutan kanker pankreas dan pada sistem hematologis, yaitu limfoma dan leukemia, tumor kolon, dan terakhir tumor paru (61 per 10.000 populasi).<sup>6</sup>

Budikayanti dkk (2009) menilai status koagulasi dan profil karotis pada pasien dengan tumor susunan saraf pusat berupa kemungkinan terjadinya komplikasi serebrovaskular. Didapatkan setidaknya 93% keganasan memiliki gangguan hemostasis yang dimanifestasikan pada profil arteri karotis. Penelitian lain mengenai tissue factor (TF) sebagai prokoagulan dan penggunaan potensiator *tissue factor plasminogen activator* (TFPI) terhadap meningioma oleh Aninditha dkk (2012). Disimpulkan keuntungan pemberian antikoagulan heparin dalam mencegah kejadian TEV dengan menghambat aktivitas angiogenesis sel tumor, sehingga penyesuaian hemostasis dianggap dapat memberi luaran yang baik terhadap meningioma.<sup>7,8</sup>

Sebanyak 50% pasien kanker primer dan 90% pasien kanker metastasis akan mengalami kelainan koagulasi berupa keadaan prorombotik, hiperkoagulabel dengan berbagai derajat dan kompensasi. Kelainan yang paling sering dijumpai ialah trombotosis, peningkatan kadar fibrinogen (yang merupakan salah satu protein fase akut) dan

fibrinopeptida A.<sup>9</sup>

Pada 38% kejadian konkomitan antara kanker dan DVT, kejadian DVT merupakan kejadian yang terdeteksi pertamakali. Dalam mengevaluasi probabilitas klinis, faktor resiko dan gejala yang dialami pasien, terdapat *pretest probability scoring tools* yang dapat berguna bagi klinis untuk meningkatkan akurasi diagnosis DVT, antara lain skor modifikasi Wells. Skor ini lebih sering digunakan karena keragaman variabel dan kegunaannya yang dapat diaplikasikan pada pasien dengan kecurigaan DVT.<sup>10</sup>

Skala performa yang umum digunakan dalam menilai kemampuan fungsional pasien kanker dewasa ialah skala performa Karnofsky (*Karnofsky Performance Status/KPS Scale*). Skala ini terdiri dari skala 100 hingga 0, yaitu 100 merupakan status fungsional terbaik dan 0 ialah kematian. Metode KPS mendeskripsikan status fungsional seorang pasien melalui skala 11 poin yang berkorelasi dengan nilai persentase yang memiliki rentang 100% (tidak ada bukti penyakit dan tidak ada gejala) hingga 0% (meninggal dunia). Validitas, reliabilitas, dan kemudahannya membuat metode ini cukup membantu sebagai kriteria dalam uji klinis pasien kanker dan potensial sebagai metode pengukuran skala performans penyakit kronis dengan kemungkinan luaran fatal lainnya.<sup>11</sup>

## TUJUAN

Untuk mengetahui hubungan antara skor tromboemboli dengan skala performa *Karnofsky* pada pasien tumor intrakranial.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik secara potong lintang terhadap pasien tumor intrakranial yang berobat ke Poliklinik Neurologi maupun yang dirawat di ruang rawat Departemen Neurologi RSUP H. Adam Malik, Medan, pada periode Oktober–Desember 2015. Diagnosis tumor primer intrakranial ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pencitraan, dan histopatologi, tumor metastasis otak jika didapatkan adanya kecurigaan penyebaran tumor dari organ lain berdasarkan gejala klinis, hasil laboratorium (penanda tumor), dan pencitraan lainnya.<sup>12</sup>

Kriteria inklusi ialah pasien berusia lebih dari 18 tahun dan telah menyetujui *informed consent* penelitian. Adapun kriteria eksklusi ialah pasien yang

sedang menjalani kemoterapi maupun radioterapi, sedang hamil atau sedang dalam periode postpartum, sedang menjalani terapi hormonal, mengidap penyakit autoimun, infeksi berat, atau sepsis. Pada subyek dilakukan pemeriksaan hemostasis dan koagulasi meliputi pemeriksaan kadar trombosit, fibrinogen, D-Dimer, *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), *thrombin time* (TT), dan *international normalized ratio* (INR).

Nilai PT, aPTT, dan TT dikatakan memanjang jika waktunya melampaui waktu kontrol yang ditentukan pada tiap pengambilan sampel. Pemeriksaan dilakukan saat subyek akan menjalani tindakan operatif sebagai salah satu penapis adanya kelainan pembekuan darah. Penilaian risiko DVT berdasarkan sistem skoring DVT menurut Wells menjadi kelompok *DVT likely* dan *unlikely*.

## HASIL

Didapatkan 41 subyek dengan rerata usia 45,41 tahun dan mayoritas perempuan (61%). Proporsi jenis tumor terbanyak adalah glioma (41,5%) dan metastasis (39%). Sebagian besar subyek memiliki rerata skor KPS 51,46 yang berarti termasuk kelompok bergejala yang membutuhkan bantuan untuk aktivitas sehari-harinya (Tabel 1).

Pasien yang mengalami pemanjangan *prothrombin time* (PT) sebanyak 10 orang (24,4%) dan yang tidak mengalami pemanjangan PT sebanyak 31 orang (75,6%). Pasien yang mengalami pemanjangan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) sebanyak 4 orang (9,8%) dan yang tidak mengalami pemanjangan aPTT sebanyak 37 orang (90,2%). Pasien yang mengalami pemanjangan *thrombin time* (TT) sebanyak 7 orang (17,1%) dan yang tidak mengalami pemanjangan TT sebanyak 34 orang (82,9%).

Hasil skor tromboemboli mayoritas pada keadaan *DVT likely* (97,6%). Dilakukan uji normalitas menggunakan *One Sample Kolmogorov-Smirnov Test* setelah sebelumnya dilakukan perubahan *unstandardized residual data*, dengan hasil *Kolmogorov-Smirnov Z value* dengan nilai p skor DVT (2,273; p=0,001). Data yang ada berdistribusi normal sehingga selanjutnya dilakukan uji Korelasi Pearson untuk mencari hubungan antara skor DVT modifikasi Wells dengan KPS (Tabel 2). Terdapat korelasi negatif yang

**Tabel 1. Tabel Karakteristik Subjek Penelitian (n = 41)**

Variabel	n (%)
Usia (rerata± SD)	45,41 ± 13,29 tahun
Jenis Kelamin	
• Laki-laki	16 (39)
• Perempuan	25 (61)
Diagnosis	
• Metastasis	16 (39)
• Glioma	17 (41,5)
• Meningioma	6 (14,7)
• Kraniofaringioma	1 (2,4)
• Schwannoma	1 (2,4)
Trombosit (median)	272.097/mm <sup>3</sup> (108.000-485.000)/mm <sup>3</sup>
Skor KPS (mean ± SD)	51,46 ± 25,45
Fibrinogen (median)	263,07mg/dL (41– 900) mg/dL
D-Dimer (median)	713,02ng/mL (100– 4377)ng/mL
INR (median)	0,99 (0,40-1,76)
<i>Prothrombin Time</i> (PT)	
• Memanjang	10 (24,4%)
• Tidak memanjang	31(75,6 %)
<i>Activated partial thromboplastin time</i> (aPTT)	
• Memanjang	4 (9,8 %)
• Tidak memanjang	37 (90,2 %)
<i>Thrombin Time</i> (TT)	
• Memanjang	7 (17,1%)
• Tidak memanjang	34 (82,9%)
Skor DVT	40(97,6)
• <i>DVT likely</i>	1 (2,4)
• <i>DVT unlikely</i>	

signifikan antara skor DVT modifikasi Wells dengan KPS ( $r = -0,494$ ;  $p < 0,01$ ).<sup>13</sup>

## PEMBAHASAN

Rerata usia subyek penelitian ini ialah 47 tahun, berbeda dengan Berger dan Prados di Amerika Serikat, yaitu 57 tahun. Hal ini dimungkinkan oleh adanya perbedaan populasi genetika dan ras, juga frekuensi paparan yang berbeda pada populasi penelitian ini dan penelitian sebelumnya.<sup>14</sup> Data berbasis populasi terkini mengenai tumor intrakranial secara total didapat dari Ostrom dkk (2015) dalam laporan *CBTRUS statistical report*,<sup>15</sup> bahwa median usia pada tumor intrakranial ialah 59 tahun. Di Indonesia sendiri, merujuk pada Pedoman Nasional

Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tumor Otak oleh Aman dkk tampaknya belum adanya data lengkap multisenter secara nasional mengenai proporsi dan epidemiologi tumor otak, melainkan beberapa penelitian regional seperti penelitian Sari dkk yang mendapati usia puncak tumor otak pada kelompok usia 40-44 tahun sebanyak 17,9% dan penelitian Maharani dkk yang mendapati rerata usia pada 43,7±11,5 tahun.<sup>16-17</sup>

Demikian pula mayoritas subyek penelitian ini adalah perempuan (61%), berbeda dengan Yee dkk (2005) yang menyatakan laki-laki lebih sering dibandingkan perempuan. Adapun penelitian Rambe dkk (2013) sebelumnya mendapatkan proporsi laki-laki yang hampir sama dengan perempuan (50,7% vs 49,3%).<sup>2,19</sup> Sebaran diagnosis terbanyak pada penelitian ini ialah glioma (41,5%), mirip dengan Bondy dkk bahwa *high-grade glioma* merupakan tumor primer intrakranial tersering (30,5%) pada kelompok usia dewasa.<sup>20</sup>

Data nilai hemostasis yang didapat pada penelitian ini berupa peningkatan *fibrin degradation products*, dalam hal ini rerata D-Dimer 713,02ng/mL, dengan rentang 100–4377 ng/mL (nilai normal dibawah 500ng/mL) dan menurunnya rerata INR dengan nilai 0,99, dengan rentang 0,40-1,76 (nilai normal 2-3) sesuai dengan penelitian Kyriazi dan Theodolou (2013) terutama pada peningkatan *clotting activation factor* berupa D-dimer, kompleks trombin-antitrombin dan fragmen protrombin, serta mikropartikel sirkulasi terkait tumor lainnya.<sup>21</sup>

Hasil uji korelasi *Pearson* penelitian ini menunjukkan adanya korelasi negatif yang secara statistik signifikan antara skor DVT modifikasi *Wells* dengan KPS dengan hubungan korelasi yang sedang (*intermediate correlation*). Hal ini berarti semakin tinggi skor DVT modifikasi *Wells* (semakin besar risiko TEV) maka akan semakin rendah skala KPS pasien (semakin buruk kualitas hidupnya).<sup>13</sup>

Terdapat beberapa kelemahan dalam penelitian ini, antara lain penelitian ini tidak memperhitungkan lamanya pasien tirah baring dan kegiatan keseharian yang dilakukan pasien, sehingga hal tersebut dapat menjadi perancu dimana terdapat pengaruh signifikan akan aktivitas pasien hingga lama tirah baring terhadap kemungkinan terjadinya peristiwa tromboemboli.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat hubungan negatif yang secara statistik signifikan antara skor DVT modifikasi *Wells* dengan KPS pada pasien tumor intrakranial, yang berarti semakin besar risiko TEV, maka akan semakin buruk kualitas hidupnya pasien.

Disarankan untuk melakukan penghitungan sistem skoring, terutama Skor DVT modifikasi *Wells* sebagai penapis yang relevan untuk setiap pasien tumor intrakranial dan kemudian jika diperlukan, pemeriksaan profil hemostasis-trombosis lengkap mengingat sifat prokoagulan tumor intrakranial dan imobilisasi yang terjadi pada pasien bergejala klinis merupakan faktor risiko untuk setiap kejadian DVT yang mengancam.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Alteri R, Anderson K, Barnes C, Blecher E, Coley KB, Cokkinides V. American cancer society: cancer fact and figure. 2013:4-5.
2. Hakim AA. Kasus-kasus tumor otak di RS H. Adam Malik dan RS Haji Medan Tahun 2003-2004. *Majalah Kedokteran Nusantara* 2005; 38(3): 242-245.
3. Rambe AS, Fithrie A, Tonam. Profil pasien tumor otak dari 10 rumah sakit di Sumatera Utara: survey berbasis rumah sakit. *Kumpulan Abstrak Ilmiah PIN Perdossi* 2013. Medan: Perdossi cabang Medan.
4. Stansby G, Agarwal R, Ballard S. Venous thromboembolic disease: the management of venous thromboembolic disease and the role of thrombophilia testing. *NICE Clinical Guideline*.2012;144:1-40.
5. Pruemer J. Prevalence, cause, and impact of cancer associated thrombosis. *Am J Health Syst Pharm*.2005;62(Suppl 5):54-6.
6. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous thrombosis in cancer patient: insight from the FRONTLINE survey. *The Oncologist*. 2003;8:381-8.
7. Budikayanti A, Ranakusuma TA, Bustami M, Prihartono J. Penilaian status koagulasi dan profil karotis sebagai komplikasi serebrovaskular pada tumor susunan saraf pusat. *Neurona*. 2009;26(2):24-7.
8. Anindhita T. Hambatan heparin terhadap tissue factor dan vascular endothelial growth factor melalui tissue factor pathway inhibitor di jaringan meningioma [disertasi]. Universitas Indonesia; 2012.
9. Setiabudy RD. Trombosis pada keganasan. Dalam: Setiabudy RD, editor. *Hemostasis dan trombosis*. Jakarta: Balai Penerbit Universitas Indonesia; 2009. h. 142-50.

10. Bartelt S and Lutterbach J. Brain metastases in patients with cancer of unknown primary. *J Neuro-Oncology*. 2003;64(3):249-53.
11. Berger MS, Prados MD. *Textbook of neurooncology: diagnostic imaging*. Elsevier Saunders. Pennsylvania; 2005. h. 19-27.
12. Yee G, Rycroft R, Phillips C, Cromartie B, Carson S, Verill C. CBTRUS statistical report: primary brain tumors in the United States, 1998-2002. *The Central Brain Tumor Registry of the United States*. 2005;1:1-60.
13. Kyriazi V, Theodoulou E. Assessing the risk and prognosis of thrombotic complications in cancer patients. *Arch Patol Lab Med*. 2013;137:1286-95.
14. Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Salemba Medika; 2010. h. 20-21.
15. Stansby G, Agarwal R, Ballard S. Venous thromboembolic disease: the management of venous thromboembolic disease and the role of thrombophilia testing. *NICE Clinical Guideline*. 2012;144:1-40.
16. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2011;86:1327-30.