



Original Article

Pengaruh Pemberian Deksametason Terhadap Kadar D Dimer Plasma pada Pasien Tumor Otak

Agus Setiawan*, Dwi Pudjonarko**, Dodik Tugasworo**

*PPDS I, Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

**Staf Pengajar, Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Abstrak

Latar belakang : Kanker meningkatkan risiko trombosis dan meningkatkan kadar D dimer melalui disfungsi endotelial akibat VEGF yang diproduksi sel kanker. Terapi deksametason memperbaiki sawar darah otak dengan menurunkan VEGF, sehingga mengurangi edema vasogenik. Deksametason diperkirakan dapat menurunkan kadar D dimer plasma pada pasien tumor otak. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara pemberian deksametason dengan kadar D-dimer plasma pasien tumor otak.

Metode : Penelitian ini menggunakan model eksperimental kuasi terhadap 17 pasien tumor otak, yang direkrut secara konsekutif, dan tidak dalam kemoterapi atau radioterapi. Diagnosis tumor otak didasarkan pada CT sken kepala dan D dimer plasma diukur dengan ELISA (Sysmex). Seluruh pasien diberikan terapi deksametason, dan kadar D dimer diukur sebelum dan 4 hari setelah pengobatan deksametason. Uji t berpasangan digunakan untuk menguji perubahan kadar D dimer.

Hasil : Responden penelitian ini adalah perempuan sebanyak 11 (64,7%) pasien, sedangkan laki-laki sebanyak 6 (35,3%) pasien, dan terbanyak berada kelompok usia 41–50 tahun sebanyak 9 (52,9%) orang. Keadaan hiperkoagulasi (peningkatan kadar D dimer >500 ng/ml) pada sebanyak 6 (35,3%) pasien. Kanker yang paling sering adalah meningioma sebanyak 10 (58,8%) pasien, diikuti oleh glioma sebanyak 4 (23,5%) pasien dan metastase otak pada 3 (17,6%) pasien. Tidak terdapat perbedaan pada kadar D Dimer plasma antara pra dan pasca terapi deksametason ($p=0,658$). Terdapat hubungan yang bermakna antara jenis tumor otak (*intra* dan *extra-axial*) terhadap perubahan kadar D dimer plasma ($p=0,029$).

Simpulan : Pemberian deksametason pada pasien dengan tumor otak tidak mempengaruhi kadar D dimer plasma.

Kata kunci : tumor otak, deksametason, kadar D dimer plasma

The influence of the administration of dexamethasone to serum levels of D-dimer in brain tumor patients

Abstract

Background : Cancer increases the risk of thrombosis and increase levels of D dimer through endothelial dysfunction caused by VEGF that produced by cancer cells. Dexamethasone therapy improve the blood brain barrier by decreasing VEGF, thereby reducing vasogenic edema. Dexamethasone therapy may be associated with decreased plasma levels of D dimer in patients with brain tumors. The objectives of this study was to analyzing the relationship between the administration of dexamethasone with serum levels of D-dimer in brain tumor patients.

Methods : This study used a quasi-experimental models of the 17 brain tumor patients, who were recruited consecutively, and not in chemotherapy or radiotherapy. The diagnosis of brain tumor was based on head CT and plasma D dimer was measured by ELISA (Sysmex). All respondents were given dexamethasone therapy, and D dimer level were measured before and 4 days after dexamethasone treatment. Paired t test was used to test the effect of dexamethasone therapy on levels of D dimer.

Results : Most respondents were female in 11 (64.7%) patients, whereas male were 6 (35.3%) patients, and most were in age group of 41–50 years old by 9 (52.9%) of patients. Patients with brain tumor at baseline had a hypercoagulative state (increases in D dimer level >500 ng/ml in 6 (35.3%) patients). The most frequent cancer was meningioma in 10 (58.8 %) patients then followed by glioma in 4 (23.5 %) patients and brain metastases in 3 (17.6%) patients. There were no differences in plasma D Dimer level between pre and post treatment of dexamethasone ($p=0,658$). There is a significant association between the type of brain tumor (*intra* and *extra-axial*) to changes in plasma levels of D dimer ($p=0.029$).

Conclusion : Administration of dexamethasone in patients with brain tumor did not influence the plasma D dimer level.

Keywords : brain tumor, dexamethasone, plasma D Dimer level.

PENDAHULUAN

Kanker berkaitan dengan peningkatan risiko trombotik.¹ Kanker otak memiliki prosentase kejadian *Venous Thromboembolism* (VTE) paling tinggi dibandingkan dengan tipe keganasan lain, yaitu 26%.² VTE simtomatik terjadi pada 19% hingga 29% pasien glioma maupun meningioma.^{3,4} Tumor otak metastasis mengalami VTE sekitar 20%.³ Faktor risiko VTE meliputi usia lanjut, histologi tumor, tiga atau lebih komorbiditas kronik, imobilisasi, kemoterapi dan pembedahan neurologis dalam 61 hari.⁵

Sel-sel tumor mengaktifasi koagulasi darah melalui mekanisme multipel dan kompleks, meliputi: 1) produksi prokoagulan (*Tissue Factor* [TF], *Cancer Procoagulant* [CP]), fibrinolitik, dan aktivitas proagregasi, 2) pelepasan sitokin proinflamasi (*Tumor Necrosis Factor* [TNF], *Interleukin-1* [IL-1]) dan proangiogenik (*Vascular Endothelial Growth Factor* [VEGF]),⁶ dan 3) interaksi langsung dengan sel-sel vaskular dan darah host (sel-sel endotelial, lekosit [monosit/makrofag], dan platelet) melalui molekul-molekul adesi.^{1,7}

Peningkatan ekspresi TF pada sel-sel tumor atau peningkatan *microparticle* (TF-bearing MP) pada sirkulasi sistemik berkontribusi pada hiperkoagulasi dan agregasi platelet.⁸ CP mengaktifkan faktor X secara langsung tanpa faktor VII atau kofaktor lainnya, dan mengaktifasi platelet.^{6,9-12} Sel-sel endotelial menjadi protrombotik di bawah pengaruh sitokin inflamatorik seperti TNF, IL-1, dan IL-6.^{9,12} Beberapa efek sitokin pada sel-sel endotelial adalah meningkatkan produksi IL-1, vWF, ekspresi TF, E selectin, *platelet activating factors*, dan molekul adesi sel; dan menurunkan ekspresi trombomodulin yang menghambat aktivasi protein C antikoagulan.^{6,9,12} VEGF mengaktifasi ekspresi TF pada sel-sel endotelial dan monosit.^{13,14} Sebaliknya TF menginduksi ekspresi VEGF.¹³ VEGF mempunyai peran prokoagulan indirek yang mempengaruhi substansi hemostatik pada sel-sel endotelial, dan mendukung aktivasi platelet.^{15,16} Monosit dan makrofag yang berinteraksi dengan sel-sel keganasan akan mengeluarkan sitokin, seperti TF, TNF, IL-1, dan IL-6. Sitokin-sitokin tersebut mengakibatkan pengelupasan (*sloughing*) dan merusak sel-sel endotel, sehingga memicu aktivasi platelet, faktor XII, dan faktor X, mengawali kaskade koagulasi.¹¹

Aktivasi sistem koagulasi ditandai dengan peningkatan D-dimer plasma.⁶ D-dimer merupakan produk degradasi *cross-linked fibrin*, yang mengindikasikan aktivasi hemostasis dan fibrinolisis.¹⁷ Selama pembentukan trombus, fibrinogen dikonversi menjadi fibrin monomer yang kemudian berikatan menjadi jaringan polimer.¹⁸ Fibrin polimer didegradasi oleh plasmin.¹⁸ Fragmen E dan D merupakan produk akhir degradasi fibrin.¹⁹

Deksametason mengakibatkan *down-regulasi* dua

faktor angiogenik utama, yaitu VEGF dan IL-8, sehingga memperbaiki permeabilitas vaskular serebral.^{20,21}

Deksametason mengakibatkan upregulasi Ang-1, yang merupakan penstabil sawar darah otak, dimana Ang-1 *men-down* regulasi VEGF.^{22,23} Deksametason dosis tinggi mengakibatkan efek berbeda, yaitu meningkatkan kadar mRNA-vWF dan peningkatan aktivasi platelet, yang mengindikasikan peningkatan risiko trombotik.²⁴ Penelitian lebih lanjut pada efek pemberian deksametason pada pasien tumor otak terhadap status koagulasi, khususnya kadar D dimer, sangat diperlukan. Pada penelitian ini kami mengkaji hubungan antara terapi deksametason dengan perubahan indikator aktivasi koagulasi pada pasien tumor otak. Kami berhipotesis bahwa pemberian deksametason pada pasien tumor otak akan menurunkan kadar D dimer plasma.

METODE

Sebanyak 17 pasien tumor otak solid disertakan dalam penelitian ini, yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang mulai bulan Juli 2014 sampai Agustus 2014. Jenis penelitian merupakan *Quasi experiment* dengan rancangan *one-group pretest and posttest design (time series design)*, dan pengambilan sampel dengan *purposive sampling*. Perlakuan dengan memberikan deksametason dosis 20 mg/hari.²⁵ Dalam penelitian ini, pada sekelompok subyek dilakukan pemeriksaan kadar D dimer kemudian dilakukan intervensi (terapi deksametason), dan setelah 4 hari dilakukan pemeriksaan kembali parameter laboratorik tersebut. Kriteria inklusi adalah pasien tumor otak yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RS Dr. Kariadi, dan pasien/keluarga setuju sebagai peserta penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan kemoterapi atau radioterapi. Kriteria *drop out* adalah pasien meninggal. Profil demografik dan variabel klinis lain dilakukan pencatatan. Sampel darah vena diambil secara steril, kemudian dimasukkan ke dalam vacutainer plastik berkapasitas 2,7 mL yang mengandung sodium citras dengan kadar 0,109 M (9:1). Pemeriksaan kadar D dimer dengan metode *quantitative D-Dimer latex agglutination (Sysmex)*, dengan nilai rujukan <500 ng/ml.^{26,27} Data yang terkumpul diperiksa kelengkapan dan kebenaran datanya, kemudian diedit, koding, tabulasi dan dimasukkan dalam bentuk data komputer. Analisis data melalui analisis deskriptif dan uji hipotesis, dilakukan dengan program IBM SPSS Statistics for Windows versi 21. Nilai *p* dianggap bermakna apabila *p*<0,05. Data sebelum dan sesudah perlakuan dilakukan uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk*, kemudian diperbandingkan dengan uji-t untuk kelompok berpasangan. Variabel-variabel yang mempengaruhi kadar D dimer plasma diuji keterkaitannya dengan perubahan kadar D dimer

TABEL 1
Karakteristik subyek penelitian

Variabel	n	%	Median	Minimum	Maksimum
Faktor Demografik					
Jenis Kelamin					
Laki-laki	6	35,3			
Perempuan	11	64,7			
Usia					
20–49 tahun	12	70,6	44	23	57
≥ 50 tahun	5	29,4			
Tingkat Pendidikan					
Tidak Sekolah	3	17,6			
SD	7	41,2			
SLTP	3	17,6			
SLTA	4	23,5			
Pekerjaan					
Tidak Bekerja	5	29,4			
Wiraswasta	6	35,3			
Karyawan / buruh	6	35,5			
Hasil Penelitian					
			<i>Mean</i>	<i>Median</i>	<i>Modus</i>
Trombosit					
Normal	15	88,1	304,64	249,00	242,00
Trombositosis	2	11,8			
Leukosit					
Normal	10	58,8	11,23	8,80	6,30
Meningkat	7	41,2			
D dimer–1					
Normal	11	64,7	719,24	444,00	190,00
Tinggi >500	6	35,3			
D dimer–2					
Normal	8	47,1	867,06	591,00	204,00
Tinggi >500	9	52,9			

dengan uji *Chi-Square*. Penelitian mendapat *Ethical Clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

HASIL

Pada penelitian ini jumlah subyek penelitian adalah 17 orang, terdiri dari 6 (35,3%) laki-laki dan 11 (64,7%) perempuan. Kelompok usia terbanyak pada rentang 20–49 tahun yaitu 12 (70,6%) pasien, dan subyek dengan usia 50 tahun atau lebih sebanyak 5 (29,4%) orang.

Rerata kadar D dimer pada saat sebelum perlakuan (DD-1) adalah 719,235 (SD=598,06) µg/L; minimal 190,00 µg/L dan maksimal 1925,00 µg/L, sedangkan rerata kadar D dimer setelah 4 hari perlakuan (DD-2) adalah 867,06 (SD=1099,74) µg/L.

Tabel 2 menunjukkan karakteristik efek pemberian deksametason terhadap perubahan kadar D dimer plasma, dimana kadar D dimer mengalami penurunan pada 8 (47,1%) pasien dengan rerata kadar penurunan sebesar 476,13 µg/L; dan meningkat pada 9 (52,9%) pasien setelah mendapatkan terapi

TABEL 2
Pengaruh deksametason terhadap kadar D dimer plasma

		Kadar DD-2		p
		Tinggi >500 (%)	Normal (%)	
Kadar DD-1	Normal	7 (87,5)	4 (44,4)	0,064 χ
	Tinggi >500	1 (12,5)	5 (55,6)	

Keterangan: χ : Uji Chi-Square

TABEL 3
Uji beda antara rerata kadar DD-1 dan DD-2

Variabel	Mean \pm SD	p
Pra perlakuan	719,06 \pm 598,06	0,658 α
Pasca perlakuan	867,06 \pm 1099,74	

Keterangan: α : uji t berpasangan

TABEL 4
Analisis perbedaan kadar DD-1 berdasarkan jenis tumor

	DD-1		DD-2	
	Mean \pm SD	p	Mean \pm SD	p
Jenis tumor		0,071 \emptyset		0,964 \emptyset
Meningioma	470,10 \pm 383,30		995,50 \pm 1414,35	
Glioma	1216,75 \pm 607,55		592,25 \pm 329,33	
Metastasis	886,33 \pm 894,08		802,00 \pm 519,42	

Keterangan: \emptyset : Uji One way ANOVA

deksametason dengan rerata peningkatan kadar D dimer sebesar 702,44 $\mu\text{g/L}$. Kadar DD-1 dan kadar DD-2 adalah tidak berbeda ($p=0,064$).

Tabel 3 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata kadar DD-1 dan DD-2 ($p=0,658$). Rerata kadar DD-1 dan DD-2 keduanya berada diatas nilai normal (719,06 (SD=598,06) $\mu\text{g/L}$ dan 867,06 (SD=1099,74) $\mu\text{g/L}$).

Tabel 4 menunjukkan tidak ada perbedaan rerata kadar DD-1 pada kelompok jenis tumor meningioma, glioma, dan metastasis, dengan $p=0,071$, dan juga tidak ada perbedaan rerata kadar DD-2 pada kelompok jenis tumor, dengan $p=0,964$.

Tabel 5 menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara lokasi tumor (*intra* dan *extra axial*) dengan pengaruh pemberian terapi deksametason pada kadar D dimer ($p=0,029$). Probabilitas untuk terjadinya penurunan kadar D dimer setelah terapi deksametason pada kelompok tumor *intra axial* sebesar 3,25 kali dibandingkan pada kelompok tumor *extra axial*. Pada analisis multivariat dengan regresi logistik menunjukkan bahwa tidak ada variabel yang secara bermakna

berpengaruh terhadap perubahan kadar D dimer pada penelitian ini.

PEMBAHASAN

Distribusi jenis kelamin pada penelitian ini adalah lebih banyak wanita sebanyak 11 (64,7%) pasien, sedangkan laki-laki sebanyak 6 (35,3%) pasien. Penelitian oleh Suega *et al* (2011), juga menunjukkan bahwa subyek pasien wanita lebih banyak dibandingkan laki-laki pada populasi pasien tumor.²⁶ Pada variabel jenis kelamin tidak didapatkan hubungan yang bermakna dengan efek terapi deksametason pada kadar D dimer plasma ($p=1,00$). Hasil tersebut berkesuaian dengan penelitian sebelumnya dimana jenis kelamin tidak ada korelasi dengan kadar D dimer plasma pada pasien kanker ($p=0,737$).²⁶ Belum ada penjelasan tentang mekanisme yang jelas terhadap kadar D dimer terkait dengan jenis kelamin laki-laki dan perempuan.²⁶

Usia lanjut lebih dari 60 tahun memiliki peningkatan 3% pada Hazard Ratio tiap tahun untuk terjadinya VTE dibandingkan pada pasien usia kurang

TABEL 5
Analisis faktor-faktor yang mempengaruhi perubahan kadar D dimer

Variabel	Analisis Bivariat				Analisis Multivariat			
	Perubahan Kadar DD		IK 95%		95% IK untuk Exp(B)			
	<i>p</i>	RO	min	maks	<i>Sig.</i>	Exp(B)	min	maks
Usia	0,294 <i>f</i>	5,600	0,472	66,447	1,00	0,847	0,00	–
Jenis kelamin	1,000 <i>f</i>	0,833	0,114	6,111	1,00	1,542	0,00	–
Defisit motorik	0,620 <i>f</i>	2,400	0,303	19,041	1,00	–	–	–
Lokasi (<i>intra/extra axial</i>)	0,029 <i>f</i>	3,250	1,438	7,345	0,99	0,00	0,00	–
Jenis (primer/Metastasis)	0,576 <i>f</i>	0,375	0,027	5,169	1,00	1615475033	0,00	–
Jumlah (tunggal/multipel)	0,576 <i>f</i>	0,375	0,027	5,169	–	–	–	–
Leukosit	0,335 <i>f</i>	3,750	0,473	29,752	1,00	0,765	0,00	–
Trombosit	0,471 <i>f</i>	0,467	0,272	0,802	1,00	0,00	0,00	–

Keterangan : *f* : uji Fisher

dari 60 tahun (RR: 2).³ Dalam penelitian ini tidak terdapat hubungan antara usia dengan perubahan kadar D dimer plasma sebelum dan sesudah terapi deksametason ($p=0,294$). Perbedaan dengan hasil tersebut kemungkinan disebabkan batas penentuan usia 60 tahun pada penelitian sebelumnya, sedangkan pada penelitian ini batas usia adalah 50 tahun, dikarenakan usia tertua pada subyek penelitian ini adalah 57 tahun.

Kondisi paresis memiliki risiko VTE lebih tinggi dibandingkan pasien dengan ambulasi normal (RR: 2,6–3,6).³ Paresis motorik mengakibatkan aliran balik vena akan menjadi lambat, sehingga meningkatkan risiko trombosis pada ekstremitas. Pada penelitian kali ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan perubahan kadar D dimer plasma antara sebelum dan sesudah pemberian deksametason pada pasien tumor otak dengan paresis motorik dengan pasien ambulasi normal ($p=0,620$).

Tipe keganasan, dengan menggolongkan pada tumor primer dan metastasis, tidak berkaitan dengan perubahan kadar D dimer plasma pada analisis data penelitian ini (Tabel 5) ($p=0,576$). Hasil ini berkesesuaian dengan penelitian oleh Suega *et al*, menemukan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara petanda aktivasi koagulasi dan tipe keganasan.²⁶ Penelitian lain menunjukkan bahwa kadar D dimer preoperatif adalah lebih tinggi pada pasien dengan volume tumor lebih besar, penetrasi pembuluh darah yang lebih dalam, metastasis limfonodi dan invasi pembuluh limfatik dan vena.²⁸

Deksametason menurunkan ekspresi VEGF melalui aktivasi reseptor glukokortikoid (*Glucocorticoid Receptor*; GR), sehingga memperbaiki disfungsi sawar darah otak.²¹ Deksametason mempunyai afinitas yang kuat pada GR, yang menimbulkan penurunan ekspresi

eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*).²⁹ Penurunan eNOS akan mengakibatkan produksi NO oleh sel endotel menurun, sehingga *tight junctions* pada sawar darah otak mengalami perbaikan dan menurunkan permeabilitas sawar darah otak. Deksametason menurunkan NF- κ B melalui GR, sehingga memperbaiki sawar darah otak dan menurunkan edema serebral.²⁹

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kadar D dimer sebelum terapi deksametason dan sesudah pemberian terapi deksametason selama 4 hari ($p=0,658$). Penjelasan terhadap hasil tersebut karena kadar D dimer dalam plasma merupakan resultan dari beberapa faktor yang berpengaruh, yang tidak dapat dikendalikan secara keseluruhan dalam penelitian ini. Faktor-faktor tersebut antara lain *microparticle-bearing* TF yang beredar dalam sirkulasi yang diproduksi oleh sel-sel tumor, yang mungkin tidak dipengaruhi oleh deksametason. Faktor lain adalah defisit motorik, yang juga dapat berkontribusi terhadap peningkatan kadar D dimer plasma. Kelemahan pada otot ekstremitas akan mengakibatkan aliran balik vena akan menjadi lambat. Aliran darah yang lambat akan mengakibatkan kadar oksigen eritrosit menurun dan membuat kondisi hipoksik pada sel-sel endotelial pada ekstremitas yang paresis.³⁰ Sel-sel endotel menjadi disfungsi dan mengekspresikan TF pada permukaan lumen sel, sehingga akan mengaktifkan kaskade koagulasi yang kemudian meningkatkan kadar D dimer plasma.^{30,31} Penjelasan lain adalah deksametason meningkatkan kecenderungan hiperkoagulasi melalui jalur ekstrinsik,³² yang mungkin menjadi penyeimbang efek penurunan aktivitas jalur ekstrinsik pada kasus tumor.

Glioblastoma memiliki ekspresi TF tinggi, sehingga berkecenderungan untuk terjadinya

trombosis.³¹ Ekspresi TF berkorelasi dengan derajat proliferasi pada meningioma.³³ Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada kadar D dimer plasma sebelum terapi deksametason berdasarkan pengelompokan jenis tumor meningioma, glioma, dan metastasis ($p=0,071$), maupun sesudah terapi deksametason ($p=0,964$). Hasil tersebut kemungkinan karena peningkatan kadar D dimer pada pasien tumor lebih berdasarkan pada derajat progresifitas tumor.

Sel leukosit memberikan dampak pada proses koagulasi darah dan sistem hemostatik dengan mengaktifkan platelet, mengeluarkan *neutrophil elastase*, sekresi trombosmodulin oleh sel-sel endotelial, dan menghambat antitrombin.¹⁹ Glukokortikoid (deksametason) mengakibatkan peningkatan hitung leukosit.³⁴ Sebanyak 7 (41,2%) pasien pada penelitian ini memiliki leukositosis. Pada penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara hitung leukosit dengan perubahan kadar D dimer dengan terapi deksametason ($p=0,335$). Suega *et al.*, juga menemukan bahwa tidak terdapat korelasi antara leukosit dengan kadar D dimer pasien kanker.²⁶

Trombotosis (trombosit $>400.000/\mu\text{L}$) merupakan faktor risiko terbentuknya trombosis, dan terjadi sekitar 35–50,6% pada pasien kanker.^{26,35} Pada penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara trombosit dengan perubahan kadar D dimer plasma pasien tumor otak dengan pemberian terapi deksametason ($p=0,471$).

Pada penelitian ini ditemukan hubungan yang bermakna antara jenis tumor *intra-axial* atau *extra-axial* terhadap perubahan kadar D dimer plasma ($p=0,029$). Tumor *intra-axial* memiliki probabilitas untuk mengalami penurunan kadar D dimer dengan terapi deksametason sebesar 3,250 kali dibandingkan pada pasien dengan tumor otak *extra-axial*. Penjelasan yang mungkin mendukung dengan hasil penelitian tersebut adalah bahwa jaringan otak (misalnya sel astrosit) memiliki ekspresi TF yang tinggi.³¹ Pemberian deksametason akan memperbaiki sawar darah otak sehingga substansi prokoagulan yang dihasilkan oleh glioma (semisal *cancer procoagulant* dengan berat molekul 64 kDa³⁶; VEGF dengan berat molekul 27–40,4 kDa³⁷) tidak dapat melewati sawar darah otak menuju ke intravaskular (melalui jalur ekstraseluler), dan hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Sawar darah otak normal akan tidak dapat dilewati oleh substansi dengan berat molekul lebih dari 400–600 Da.³⁸

SIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan antara kadar D Dimer plasma sebelum terapi dengan sesudah 4 hari pemberian terapi deksametason. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada perubahan kadar D dimer plasma pada pasien tumor otak berdasarkan perbedaan jenis tumor otak

antara sebelum dan sesudah terapi deksametason. Tidak terdapat perbedaan antara perubahan kadar D dimer plasma sebelum dan sesudah terapi deksametason pada pasien tumor otak dengan kelompok usia, jenis kelamin, defisit motorik, hitung leukosit, dan trombosit. Terdapat hubungan yang bermakna antara jenis tumor *intra-axial* atau *extra-axial* terhadap perubahan kadar D dimer plasma ($p=0,029$), dan tumor *intra-axial* memiliki probabilitas untuk mengalami penurunan kadar D dimer dengan terapi deksametason sebesar 3,25 kali dibandingkan pada pasien dengan tumor otak *extra-axial*.

DAFTAR PUSTAKA

- Goubran HA, Burnouf T. Platelets, coagulation, and cancer: multifaceted interactions. *American Medical Journal* 2012;3:130-40.
- Ay C, Dunkler D, Simanek R, Thaler J, Koder S, Morasi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2011;29:2099-103.
- Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:1310-8.
- Singh VP, Jain D, Mohan R, Bhatia R, Bhargawa M. Haemostatic abnormalities in brain tumours. *Acta Neurochir* 1990;102:103-7.
- Sartori MT, Puppa AD, Ballin A, Saggiorato G, Bernardi D, Padoan A, et al. Prothrombotic state in glioblastoma multiforme: an evaluation of the procoagulant activity of circulating microparticles. In: *J Neurooncol*. November ed: Springer; 2010.
- Heit JA. Cancer and venous thromboembolism: scope of the problem. *Cancer Control* 2005;12:5-10.
- Grandics P. The cancer stem cell: Evidence for its origin as an injured autoreactive T Cell. *Molecular Cancer* 2006;5:1-17.
- Furie B, Zwicker J, LaRocca T, Kos C, Bauer B, Furie BC. Tissue factor-bearing microparticles and cancer-associated thrombosis. *Haematologica* 2005;1:5-8.
- Blann AD, Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiology Research and Practice* 2011;2011:1-11.
- Szajda SD, Darewicz B, M G, Zalewska B, Skrzydlewski Z, Kudelski J, et al. Cancer procoagulant (CP). *Przegl Lek* 2005;62:169-72.
- Newcomb T, Sheth S. Therapeutic approaches to coagulopathy in cancer patients. *US Pharm* 2007;32:5-10.
- Hicks LK, Selby R. Recent advances in the epidemiology, pathophysiology, and management of thrombosis in cancer patients. *Lab Med* 2004;35:492-6.
- Jenkins EO, Schiff D, Mackman N, Key NS. Venous thromboembolism in malignant gliomas. *J Thromb Haemost* 2010;8:221-7.
- Robak M, Trelinski J, Chojnowski K. Hemostatic changes after 1 month of thalidomide and dexamethasone therapy in patients with multiple myeloma. *Med Oncol* 2012;29:3574-80.
- Kvolik S, Jukic M, Matijevic M, Marjanovic K, Obrovac LG. An overview of coagulation disorders in cancer patients. *Surgical Oncology* 2010;19:e33-e46.
- Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Klement P, Rak J. The hemostatic system and angiogenesis in malignancy. *Neoplasia* 2001;3:371-84.
- Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis

- in cancer patients. *Haematologica* 2012;97:1-23.
18. Schreiber DH. The role of D-dimer in the diagnosis of venous thromboembolism. *Lab Med* 2002;2:136-41.
 19. Kolodziejczyk J, Ponczek MB. The role of fibrinogen, fibrin, and fibrin(ogen) degradation products (FDPs) in tumor progression. *Wspolczesna Onkol* 2013;17:113-9.
 20. Yano A, Fujii Y, Iwai A, Kageyama Y, Kihara K. Glucocorticoids suppress tumor angiogenesis and in vivo growth of prostate cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006;12:3003-9.
 21. Heiss JD, Papavassiliou E, Merrill MJ, Nieman L, Knightly JJ, Walbridge S. Mechanism of Dexamethasone Suppression of Brain Tumor-associated Vascular Permeability in Rats: Involvement of the Glucocorticoid Receptor and Vascular Permeability Factor. *The Journal of Clinical Investigation* 1996;98:1400-8.
 22. Koul R, Dubey A, Vijay K, Eisenstat DD. Use of corticosteroids in patients with brain metastasis: In search of evidence to guide therapy. *Oncology Exchange* 2010;9:7-10.
 23. Badruddoja MA, Krouwer HGJ, Rand SD, Rebro KJ, Pathak AP, Schmainda KM. Antiangiogenic effects of dexamethasone in 9L gliosarcoma assessed by MRI cerebral blood volume maps. *Neuro-Oncology* 2003;5:235-43.
 24. Jilma B, Cvitko T, Winter FA, Petroczi K, Quehenberger P, Blann AD. High dose dexamethasone increases circulating P-selectin and von Willebrand factor levels in healthy men. *Throm Haemost* 2005;94:797-801.
 25. Bastin ME, Carpenter TK, Armitage PA, Sinha S, Wardlaw JM, Whittle IR. Effects of dexamethasone on cerebral perfusion and water diffusion in patients with high-grade glioma. *Am J Neuroradiol* 2006;27:402-8.
 26. Suega K, Bakta IM. Correlation between clinical stage of solid tumor and D dimer as a marker of coagulation activation. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2011;43:162-7.
 27. Widjaja AC. Uji diagnostik pemeriksaan kadar D-dimer plasma pada diagnosis stroke iskemik. Semarang: Universitas Diponegoro / RS. Dr. Kariadi; 2010.
 28. Inanc M, Er O, Karaca H, Berk V, Ozkan M, Dikilitas M, et al. D-dimer is a marker of response to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *JBUON* 2013;18:391-7.
 29. Goodwin JE, Feng Y, Velazquez H, Sessa WC. Endothelial glucocorticoid receptor is required for protection against sepsis. *PNAS* 2013;110:306-11.
 30. Ramot Y, Nyska A. Drug-induced thrombosis - Experimental, clinical, and mechanistic considerations. *Toxicologic Pathology* 2007;35:208-25.
 31. Chu AJ. Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview. *International Journal of Inflammation* 2011:1-30.
 32. El-Din MMG, Yassin NA. Blood coagulation changes in response to dexamethasone in the normal rat. *Med J Cairo Univ* 1994;62:625-30.
 33. Ishimaru K, Hirano H, Yamahata H, Takeshima H, Niiro M, Kuratsu J. The expression of tissue factor correlates with proliferative ability in meningioma. *Oncol Rep* 2003;10:1133-7.
 34. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 2000;62:2053-60.
 35. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010;85:838-54.
 36. Olan B, Wachowicz B, Mielicki WP. Cancer procoagulant and blood platelet activation. *Cancer Letters* 2001;169:165-71.
 37. Roskoski R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression. *Oncology Hematology* 2007;62:179-213.
 38. Banks WA. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. *BMC Neurology* 2009;3:1-5.