

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA TROMBOSITOSIS PREOPERATIF
DAN POSTOPERATIF TERHADAP *SURVIVAL RATE* PASIEN
KANKER KOLOREKTAL**

***RELATIONSHIP BETWEEN PREOPERATIVE AND
POSTOPERATIVE THROMBOCYTOSIS AND SURVIVAL
RATE IN COLORECTAL CANCER***



Oleh:

dr. Andi Tri Sutrisno Hasanuddin

C045201001

Pembimbing:

dr. Erwin Syarifuddin, Sp.B, Subsp.BD(K)

dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU BEDAH
DEPARTEMEN ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**Hubungan Antara Trombositosis Preoperatif dan Postoperatif
terhadap *Survival Rate* Pasien Kanker Kolorektal**

Disusun dan diajukan oleh :

ANDI TRI SUTRISNO HASANUDDIN

Nomor Pokok : C045201001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang
dibentuk dalam rangka penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 18 September 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

dr. Erwin Syarifuddin, Sp.B, Subs.BD(K)
NIP. 19821206 2021015 001

dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K)
NIP. 19771231 2002121 002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Sachraswaty R. Laiding, Sp.B Sp.BP-RE (K)
NIP. 19760112 200604 2 001

Prof. Dr. Dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : ANDI TRI SUTRISNO HASANUDDIN

NIM : C045201001

JUDUL :

Hubungan Antara Trombositosis Preoperatif dan Postoperatif terhadap *Survival Rate* Pasien Kanker Kolorektal

Dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Makassar, 21 November 2024




Andi Tri Sutrisno Hasanuddin
C045201001

KATA PENGANTAR

Penulis mengucapkan syukur kepada Allah SWT, Tuhan yang Maha Esa karena atas berkat rahmat-Nya hasil penelitian yang berjudul Hubungan antara Trombositosis Preoperatif dan Postoperatif terhadap *Survival Rate* Pasien Kanker Kolorektal dapat diselesaikan. Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan, pengarahan, sumbangsih pikiran, dorongan semangat, dan bantuan lainnya yang sangat berharga dari semua pihak, sehingga hasil penelitian tesis ini tidak akan terlaksana dengan baik dan lancar. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih yang setulusnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Pembimbing tesis, dr. Erwin Syarifuddin, Sp.B, Subsp.BD(K) dan dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K)
2. Penguji tesis, dr. Samuel Sampetoding, MARS, Sp.B, Subsp.BD(K), M.Kes dan dr. Arham Arsyad, Sp.B, Subsp.BD(K).
3. Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B, Subsp.Onk(K)
4. Ketua Program Studi Ilmu Bedah, Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE, Subsp.KM(K)
5. Guru-guru penulis di Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
6. Orang tua (Drs. Hasanuddin, M.Pd dan Dra. Andi Suwartini) Istri (dr. Dian Azizah), anak-anak (Muhammad Aransha Triputra dan Maezurra Arisha Triputri)
7. Keluarga penulis, paramedis, non-paramedis, sahabat, senior, dan rekan sejawat, yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari masih ada kekurangan dalam hasil penelitian ini. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis menerima saran dan kritik untuk perbaikan hasil penelitian ini.

Makassar, 21 November 2024

Andi Tri Sutrisno Hasanuddin

Abstrak

Latar Belakang: Kanker kolorektal (KKR) merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di dunia. Trombositosis, atau peningkatan jumlah trombosit dalam darah, telah diidentifikasi sebagai faktor prognostik buruk pada berbagai jenis kanker, termasuk KKR.

Tujuan: untuk mengetahui hubungan antara trombositosis preoperatif dan postoperatif dengan angka kelangsungan hidup (survival rate) pasien KKR di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif dengan melibatkan 160 pasien KKR yang telah menjalani operasi. Data klinis mengenai jumlah trombosit preoperatif, postoperatif, serta angka kelangsungan hidup diambil dari rekam medis. Analisis hubungan antara trombositosis dan faktor klinis dilakukan menggunakan uji Chi-square, sementara analisis survival menggunakan metode Kaplan-Meier.

Hasil: Sebanyak 33,7% pasien mengalami trombositosis preoperatif, dan 23,1% mengalami trombositosis postoperatif. Pasien dengan trombositosis postoperatif menunjukkan penurunan signifikan dalam angka kelangsungan hidup dibandingkan pasien tanpa trombositosis. Rata-rata kelangsungan hidup 5 tahun adalah $27,83 \pm 16,97$ bulan, dengan tingkat kematian mencapai 92,5%. Terdapat hubungan signifikan antara trombositosis dengan stadium kanker ($p = 0,001$) dan lokasi tumor ($p = 0,003$), di mana pasien dengan trombositosis lebih sering berada pada stadium lanjut dan memiliki tumor di rektum. Analisis Kaplan-Meier menunjukkan bahwa pasien dengan trombositosis, terutama yang memiliki trombositosis postoperatif, mengalami penurunan angka kelangsungan hidup secara signifikan dibandingkan pasien tanpa trombositosis.

Kesimpulan: Trombositosis, terutama setelah operasi, merupakan prediktor penting untuk prognosis buruk pada pasien KKR. Pemantauan dan penanganan trombositosis perlu diperhatikan dalam upaya meningkatkan kelangsungan hidup pasien KKR.

Kata Kunci: *trombositosis, preoperatif, postoperatif, survival rate, kanker kolorektal*

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer-related death globally. Thrombocytosis, or increased platelet count, has been identified as a poor prognostic factor in various cancers, including CRC. This study aimed to investigate the relationship between preoperative and postoperative thrombocytosis and the survival rate of CRC patients.

Methods: This retrospective cohort study enrolled 160 CRC patients who underwent surgery. Clinical data on preoperative and postoperative platelet counts, as well as survival rates, were collected from medical records. Analyses were performed using the Chi-squared test to identify relationships between the variables and the Kaplan-Meier test to evaluate survival.

Results: A total of 33.7% of patients experienced preoperative thrombocytosis and 23.1% experienced postoperative thrombocytosis. Patients with postoperative thrombocytosis showed significantly reduced survival than patients without thrombocytosis. The 5-year cumulative survival rate was 27.83 ± 16.97 months, with a mortality rate of 92.5%. There was a significant relationship between thrombocytosis and cancer stage ($p=0.001$) and tumor location ($p=0.003$), where patients with thrombocytosis were more likely to present with late-stage tumors and tumors of the rectum. Kaplan-Meier analysis showed that patients with thrombocytosis, especially those with postoperative thrombocytosis, had a significantly lower survival rate than patients without thrombocytosis.

Conclusion: Thrombocytosis, particularly after surgery, is an important predictor of poor prognosis in CRC patients. Monitoring and managing thrombocytosis should be considered in efforts to improve patient survival.

Keywords: Preoperative thrombocytosis, postoperative thrombocytosis, survival rate, colorectal cancer

DAFTAR ISI

Halaman judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak.....	v
Daftar isi	vi
Daftar tabel	vii
Daftar gambar	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang masalah	2
1.2 Rumusan masalah	3
1.3 Tujuan penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Manfaat penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Kanker Kolorektal	5
2.1.1 Epidemiologi	5
2.1.2 Faktor resiko	6
2.1.3 Gejala klinis	7
2.1.4 Lokasi kanker	7
2.1.5 Diagnosis	8
2.1.6 Stadium	10
2.1.7 Tatalaksana	13
2.2 Trombositosis	15
2.2.1 Trombosit dan fungsinya	15
2.2.2 Hubungan trombosit dan sel kanker	15
2.2.3 Trombositosis dan karsinogenesis	17
2.3 Tingkat kelangsungan hidup (survival rate)	19
BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP	22
3.1 Kerangka teori	22
3.2 Kerangka konsep	23
3.3 Hipotesis penelitian	23
BAB IV METODE PENELITIAN	24
4.1 Desain penelitian	24
4.2 Lokasi dan waktu penelitian	24
4.3 Populasi dan teknik sampel	24
4.3.1 Populasi	24
4.3.2 Sampel	24
4.3.3 Besar sampel	24
4.3.4 Pengambilan sampel	25
4.4 Variabel penelitian	26

4.5 Definisi operasional	26
4.6 Cara pengumpulan data dan metode pemeriksaan	27
4.7 Pengolahan data	28
4.8 Analisis data	28
4.9 Etika Penelitian	28
4.10 Alur Penelitian	29
BAB V HASIL PENELITIAN	30
5.1 Karakteristik subjek penelitian	30
5.2 Hubungan antara trombositosis preoperatif dengan karakteristik pasien kanker kolorektal terhadap survival rate	32
5.3 Hubungan antara trombositosis postoperatif dengan karakteristik pasien kanker kolorektal terhadap survival rate	34
5.4 Hubungan antara trombositosis dengan survival rate pasien kanker Kolorektal	36
BAB VI PEMBAHASAN	
6.1 Hubungan antara variabel penelitian trombositosis terhadap survival rate	40
6.1.1. Hubungan antara jenis kelamin dengan survival rate	40
6.1.2. Hubungan antara umur dengan survival rate	41
6.1.3. Hubungan antara lokasi tumor dengan survival rate	41
6.1.4. Hubungan antara stadium dengan survival rate	42
6.1.5. Hubungan antara jenis histopatologi dengan survival rate	42
6.1.6. Hubungan antara grading histopatologi dengan survival rate	43
6.1.7. Hubungan antara riwayat kemoterapi dengan survival rate	43
6.2 Hubungan trombositosis preoperatif dengan survival rate	44
6.3 Hubungan trombositosis postoperatif dengan survival rate	45
6.4 Hubungan trombositosis preoperatif dan post operatif dengan survival rate	45
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan	47
7.2 Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	48

DAFTAR TABEL

No Urut		Halaman
1	Sistem stadium TNM pada kanker kolon dan rektum berdasarkan <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> 2017	11
2	Penilaian stadium berdasarkan TNM pada kanker kolon dan rektum berdasarkan <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> 2017.....	12
3	Karakteristik subjek penelitian.....	26
4	Hubungan antara trombositosis preoperatif dengan karakteristik pasien kanker kolorektal terhadap survival rate..	32
5	Hubungan antara trombositosis postoperatif dengan karakteristik pasien kanker kolorektal terhadap survival rate..	34

DAFTAR GAMBAR

No Urut		Halaman
1	Staging kanker kolorektal	13
2	Hubungan antara trombosit dan sel tumor	16
3	Hubungan antara trombosit dan pertumbuhan tumor dan metastasis	18
4	Kerangka teori	22
5	Kerangka konsep	23
6	Alur penelitian	29
7	Grafik perbandingan <i>survival rate</i> antara pasien dengan trombositosis pre operatif, post operatif, dan nontrombositosis	36
8	Grafik perbandingan <i>survival rate</i> antara pasien dengan trombositosis preoperatif, dan nontrombositosis	37
9	Grafik perbandingan <i>survival rate</i> antara pasien dengan trombositosis postoperatif, dan nontrombositosis	38
10	Grafik perbandingan <i>survival rate</i> antara pasien dengan trombositosis preoperatif dan post operatif	38

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker kolorektal (KKR) menurut *World Health Organisation* (WHO) merupakan tumor ganas pada epitel kolon dan rektum. KKR digunakan sebagai istilah yang mencakup kanker kolon, peralihan rektosigmoid, dan rektum. (IARC, 2019).

Kanker kolorektal adalah penyebab utama kedua kematian terkait kanker di seluruh dunia. Pada tahun 2020, diperkirakan lebih dari 1,9 juta kasus baru kanker kolorektal dan lebih dari 930.000 kematian akibat kanker kolorektal terjadi di seluruh dunia. Variasi geografis yang besar dalam angka kejadian dan kematian, antara lain, angka kejadian tertinggi terjadi di Eropa, Australia, dan Selandia Baru, sedangkan angka kematian tertinggi terjadi di Eropa Timur. Pada tahun 2040 beban kanker kolorektal akan meningkat menjadi 3,2 juta kasus baru per tahun (meningkat 63%) dan 1,6 juta kematian per tahun (meningkat 73%). (GLOBOCAN, 2020)

Menurut Data Globocan 2020, Indonesia menduduki posisi keempat terbanyak dengan insidensi kanker kolorektal di (8,6%) setelah kanker payudara, serviks, dan paru. Pada tahun 2020, terdapat 396.914 kasus baru kanker kolorektal dengan jumlah total kematian mencapai 234.411 kasus (WHO, 2020). Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohudodo Makassar, tercatat 293 pasien dengan kanker kolorektal yang melakukan pengobatan di Divisi Bedah Digestif. Sebagian besar (57,3%) pasien (168/293) berusia 50 tahun atau lebih dan mayoritas dalam stadium lanjut IV (34,8%;102 pasien) (Labeda et al., 2022).

Cancer survival merupakan indikator efektivitas keseluruhan pelayanan kesehatan dalam penanganan pasien kanker kolorektal (KKR). *Survival rate* tertinggi untuk kasus KKR lebih dari 65% dilaporkan di Israel dan Korea Selatan, sementara India melaporkan prognosis terendah. Meskipun negara-negara yang lebih maju seperti Australia, Selandia Baru, Kanada, dan bagian Eropa melaporkan insiden KKR tertinggi, namun memiliki *survival rate* yang lebih baik. (Lee et al., 2018).

Lee dkk (2018) melaporkan waktu *survival* rata-rata kanker kolorektal (KKR) adalah $71,27 \pm 1,27$ bulan. *Survival* KKR sebesar 95,3%, 79,4% dan 68,7% dalam 1, 3 dan 5 tahun. *Survival rate* dalam lima tahun pada pasien dengan stadium I, II, III dan IV masing-masing adalah 91,20%, 82,20%, 63,20% dan 21,70% (Lee *et al.*, 2018).

Studi yang dilakukan di Iran pada tahun 2005 melaporkan *survival rate* dalam lima tahun sebesar 61,4%. (Maajani, *et al.*, 2019), di Malaysia, *Overall Survival* (OS) KKR dalam tiga tahun adalah 59,1% setelah diagnosis dan menurun menjadi 48,7% setelah 5 tahun (Hassan *et al.*, 2016). Di Indonesia Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun keseluruhan untuk CRC di Indonesia Timur, Makassar adalah 36,5% (Arsyad *et al.*, 2022).

Trombosit adalah fragmen sitoplasma megakariosit yang tidak berinti, berukuran 2-4 μm , berbentuk cakram bikonveks dengan volume 5-8 fl, memiliki hitung normal 150-400 $\times 10^9/\text{L}$ (Haemmerle *et al.*, 2018). Hubungan antara peningkatan jumlah trombosit dan keganasan sudah dikenal sejak lebih dari 100 tahun yang lalu, Trombositosis, yaitu jumlah trombosit yang lebih dari 400000/ μL , ditemukan pada berbagai tumor padat, seperti karsinoma paru-paru, ginjal, payudara, esophagus, gaster, dan kolon, Prevalensi dari trombositosis bervariasi, mulai dari 10% sampai 57% pada pasien kanker (Sierko and Wojtukiewics, 2004).

Trombosit merupakan komponen darah pertama yang mengatasi kerusakan pembuluh darah, tetapi trombosit juga berperan penting pada progresivitas dan metastasis kanker. Saat sel kanker terlepas dari tumor primer dan masuk ke sirkulasi darah, trombosit adalah sel pertama yang memberikan respon imunologi, namun sel kanker memiliki kemampuan untuk menghindari sistem imun alamiah dan justru menjadikan trombosit sebagai penopang kehidupannya. (Schlesinger, 2018)

Trombosit memainkan peran penting dalam beberapa proses fisiologis dan patofisiologis, seperti hemostasis, trombotik, mekanisme pertahanan imunologis, dan perkembangan inflamasi. Hubungan yang mungkin antara trombosit dan kanker disarankan lebih dari satu abad yang lalu pada tahun 1872, ketika Leopold Riess memperhatikan peningkatan jumlah trombosit pada pasien dengan penyakit ganas. (Riess. 1872) Dalam penelitian bahwa trombositosis pada saat diagnosis dikaitkan dengan invasi tumor, perkembangan metastasis dan kelangsungan hidup yang kurang baik pada kanker kolorektal (Baranyai, 2014)

Penelitian Liu dkk tahun 2019 didapatkan bahwa *mean platelet volume* (MPV) dan *platelet distribution width* (PDW) merupakan prediktor independen OS pasien kanker kolorektal stadium II dan III. (Liu et al, 2020) Pada penelitian Josa dkk di Hungaria tahun 2015 didapatkan peningkatan jumlah trombosit setelah operasi kanker kolorektal berhubungan dengan prognosis yang jelek. Penelitian tersebut menilai trombotosis postoperatif terbukti menjadi prognostikator dalam kelangsungan hidup pasien KKR menggarisbawahi kekuatan prediksi trombotosis. (Josa, 2015).

Adanya hubungan nilai trombotosis terhadap *survival rate* pasien kanker kolorektal dan laporan dalam literatur tentang hubungan tumor dan trombotosis khususnya pasca operasi, menjadi latar belakang peneliti untuk mengetahui hubungan antara trombotosis preoperatif dan postoperatif terhadap *survival rate* pasien kanker kolorektal.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan trombotosis preoperatif dan postoperatif terhadap *survival rate* pasien kanker kolorektal?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara trombotosis preoperatif dan postoperatif terhadap *survival rate* pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan antara trombotosis preoperatif terhadap *survival rate* pada pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Mengetahui hubungan antara trombotosis postoperatif terhadap *survival rate* pada pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
3. Mengetahui hubungan antara trombotosis preoperatif dan postoperatif terhadap *survival rate* pada pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1 Pendidikan : Memberikan pengetahuan mengenai hubungan antara trombotosis preoperatif dan postoperatif terhadap *survival rate* pasien kanker kolorektal
- 2 Penelitian : Memberikan informasi dan data yang dapat digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya tentang trombotosis dan kanker kolorektal
- 3 Pelayanan : Memberikan informasi hubungan antara trombotosis preoperatif dan postoperatif untuk keperluan prognosis pasien kanker kolorektal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kolorektal

2.1.1 Epidemiologi

Kanker kolorektal (KKR) merupakan kanker ganas yang ditemukan pada usus besar (kolon) dan rektum. KKR biasanya diawali dengan pertumbuhan abnormal sel-sel pada kolon dan rektum. Sel-sel kanker memiliki karakteristik khusus seperti kemampuan untuk menghindari penuaan dan apoptosis, adanya pertumbuhan yang tidak terkendali, kemampuan untuk menyerang sel-sel sekitarnya, hingga proses metastasis. Hal ini terjadi akibat transformasi selular yang terjadi akibat adanya perubahan gen, onkogen, dan gen penekan tumor yang bertanggung jawab terhadap kelangsungan hidup sel yang normal (Weiser and Posner 2013).

Kejadian KKR merupakan 8,9 % dari seluruh kanker. KKR merupakan kanker terbanyak ketiga pada laki-laki dan perempuan, pada laki-laki dengan prevalensi lebih banyak pada kanker rektum daripada kanker kolon dengan rasio 33% pada rektum dan 19% pada kolon (Shaukat et al., 2021).

Menurut database WHO pada GLOBOCAN tahun 2020, ada sekitar 1.931.590 kasus KKR baru dan 915.607 kematian terkait KKR, Insiden KKR di Indonesia menurut GLOBOCAN 2020 adalah 34.189 (8,6%) dari 396.914, dengan menempati urutan ke empat terbanyak dari seluruh kasus kanker, dimana angka kematian menempati urutan ke-8 pada kanker kolon dan ke-10 pada kanker rektum. (GLOBOCAN, 2020). Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohudodo Makassar, tercatat 293 pasien dengan kanker kolorektal yang melakukan pengobatan di Divisi Bedah Digestif. Sebagian besar (57,3%) pasien (168/293) berusia 50 tahun atau lebih dan mayoritas dalam stadium lanjut IV (34,8%; 102 pasien) (Labeda et al., 2022). Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun keseluruhan untuk CRC di Makassar adalah 36,5% (Arsyad et al., 2022).

2.1.2. Faktor Resiko

Kejadian kanker kolorektal (KKR) disebabkan oleh beberapa faktor risiko antara lain

a. Usia

Usia merupakan faktor paling relevan yang mempengaruhi risiko kanker kolorektal pada sebagian besar populasi dan merupakan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, diagnosis KKR meningkat setelah usia 40 tahun, meningkat secara progresif dari usia 40 tahun, meningkat tajam setelah usia 50 tahun. Lebih dari 90% kasus kanker kolorektal terjadi pada orang berusia 50 atau lebih. Angka kejadian lebih dari 50 kali lebih tinggi pada orang yang berusia 60 sampai 79 tahun dibandingkan mereka yang lebih muda dari 40 tahun. (KPKN Kemenkes RI, 2017)

b. Jenis kelamin

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hanifah di RS Al-Islam Bandung pada tahun 2017 didapatkan bahwa penderita kanker kolorektal lebih banyak terjadi pada laki-laki. Kejadian kanker kolorektal pada laki-laki dipengaruhi oleh jumlah estradiol. Estradiol dalam jumlah normal berfungsi untuk pembentukan sperma dan proses filtrasi, tetapi kalau dalam jumlah banyak akan menghambat sekresi dari protein gonadotropin (LH) yang menyebabkan turunnya sekresi testoteron. Testoteron dapat mencegah adanya penyakit kanker kolorektal. (Hanifah AM, Ismet MN, Fajar AY, 2017)

The American Cancer Society melaporkan bahwa KKR menduduki peringkat ketiga tersering baik pada pria maupun wanita. Proporsi dari semua kanker pada orang usia lanjut (≥ 65 thn) pria dan wanita adalah 61% dan 56%. (American Cancer Society, 2017)

c. Gaya Hidup

Sebesar 12% kematian KKR berhubungan dengan kebiasaan merokok. Karsinogen rokok meningkatkan pertumbuhan KKR, dan meningkatkan risiko terdiagnosis kanker. Merokok menyebabkan pembentukan dan pertumbuhan polip adenomatosa, lesi prekursor KKR. (Soeripto et al., 2003).

Konsumsi alkohol merupakan faktor risiko KKR pada usia muda, juga meningkatnya insidens kanker kolon distal. Metabolit reaktif pada alkohol seperti asetaldehid bersifat karsinogenik. Terdapat korelasi antara alkohol dan merokok, rokok menginduksi mutasi spesifik DNA yang perbaikannya tidak efektif karena

adanya alkohol. Alkohol berperan sebagai solven, meningkatkan penetrasi molekul karsinogen lain ke dalam sel mukosa (Sottoriva A. et al., 2015).

d. Genetik

Sekitar 5-10% kanker kolorektal dipengaruhi oleh faktor keturunan. Kondisi bawaan yang paling umum adalah *familial adenomatous polyposis* (FAP) dan *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* (HNPCC), juga disebut sindrom Lynch. HNPCC dikaitkan dengan mutasi pada gen yang terlibat dalam jalur perbaikan DNA, yaitu gen MutL homolog 1 (MLH1) dan MutS protein homolog 2 (MSH2), yaitu mutasi yang bertanggung jawab pada individu dengan HNPCC. FAP disebabkan oleh mutasi pada gen penekan tumor APC. Risiko seumur hidup KKR pada orang dengan mutase terkait HNPCC yang diakui mungkin setinggi 70 sampai 80%, dan usia rata-rata saat didiagnosis pada pertengahan 40-an. (KPKN Kemenkes RI, 2017)

2.1.3 Gejala Klinis

Usus besar secara klinis dibagi menjadi belahan kiri dan kanan sejalan dengan suplai darah yang diterima. Arteri mesenterika superior memperdarahi belahan bagian kanan (caecum, kolon ascendens dan duapertiga proksimal kolon transversum), dan arteri mesenterika inferior yang memperdarahi belahan kiri (sepertiga distal kolon transversum, kolon descendens dan sigmoid, dan bagian proksimal rektum). Tanda dan gejala dari kanker kolon sangat bervariasi dan tidak spesifik. Keluhan utama pasien dengan kanker kolorektal berhubungan dengan besar dan lokasi dari tumor. (Clarke N. et al., 2016)

Tumor yang berada pada kolon kanan, dimana isi kolon berupa cairan, cenderung tetap tersamar hingga lanjut sekali. Sedikit kecenderungan menyebabkan obstruksi karena lumen usus lebih besar dan feses masih encer (Glynn-Jones, 2015). Gejala klinis sering berupa rasa penuh, nyeri abdomen, perdarahan dan symptomatic anemia (menyebabkan kelemahan, pusing dan penurunan berat badan). Tumor yang berada pada kolon kiri cenderung mengakibatkan perubahan pola defekasi sebagai akibat iritasi dan respon refleks, perdarahan, mengecilnya ukuran feses, dan konstipasi karena lesi kolon kiri yang cenderung melingkar mengakibatkan obstruksi. (Wancata et al., 2016).

2.1.4 Lokasi Kanker

Dua pertiga dari kanker kolorektal muncul pada kolon kiri dan sepertiga muncul pada kolon kanan. Sebagian besar terdapat di rektum (51,6%), diikuti oleh

kolon sigmoid (18,8%), kolon descendens (8,6%), kolon transversum (8,06%), kolon ascendens (7,8%), dan multifokal (0,28%). Data dari kanker statistik di Amerika Serikat terlihat bahwa sekitar 60% dari kanker kolorektal ditemukan pada rektum, hal ini juga terlihat di China yaitu sekitar 80% dari kanker kolorektal ditemukan di rektum, dengan > 60% kanker kolorektal hanya terdapat pada rectum (Arnold et al., 2016).

Pada penelitian selama 14 tahun (1982-1995) di Australia yang melibatkan 9673 kasus kanker kolorektal, didapatkan suatu pola hubungan antara lokasi kanker dengan jenis kelamin, yaitu kanker yang terdapat pada rektum frekuensinya lebih banyak terdapat pada pria dibandingkan wanita (4:1). Pola seperti ini juga didapatkan di Indonesia, data yang dikumpulkan dari 13 pusat kanker menunjukkan bahwa kanker yang terdapat pada rektum frekuensinya lebih banyak terdapat pada pria dibandingkan wanita, dengan perbandingan sebesar 2:1 (Beckmann et al., 2015; Brooke et al., 2016).

2.1.5 Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik termasuk colok dubur, dan pemeriksaan penunjang. (KPKN Kemenkes RI, 2017) Sjamsuhidajat, 2015).

a. Anamnesa

Dari anamnesa terdapat perubahan kebiasaan defekasi, baik diare atau konstipasi (*change of bowel habit*), kebiasaan makan atau pola makan, adanya faktor predisposisi dan faktor-faktor resiko untuk perkembangan kanker rektum/kolorektal. Lesi-lesi rektum stadium dini biasanya tidak bergejala. Gejala yang dapat ditemukan diantaranya adalah perdarahan. Biasanya keluhan utama dan pemeriksaan klinis didapatkan perdarahan per anum dan perubahan pola defekasi dapat dimulai dengan konstipasi atau terjadi peningkatan frekuensi defekasi dan atau diare selama 6 minggu (semua umur), rasa tidak enak sewaktu defekasi, rasa tidak puas setelah defekasi, tenesmus, perdarahan per anum tanpa gejala anal (diatas 60 tahun), peningkatan frekuensi defekasi atau diare selama minimal 6 minggu (diatas 60 tahun). Pada setiap penderita dengan anemia defisiensi Fe (Hb <11 gr% pada pria dan Hb <10 gr% pada wanita pasca menopause). Perdarahan biasanya merupakan gejala yang ditemukan paling dini, juga disertai nyeri. Nyeri lokal merupakan manifestasi lambat dari kanker rektum, adanya obstruksi usus dan distensi abdomen terjadi pada keadaan yang

sudah lanjut disertai penurunan berat badan, ikterus dan ascites jika telah terjadi metastasis ke hepar. (Abdullah, 2014; Sjamsuhidajat, 2017).

b. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan abdomen untuk mencari massa, hepatomegali, ascites, atau pembesaran vena-vena dinding abdomen, jika terjadi obstruksi portal. Jika teraba massa penting diketahui lokasi dan luasnya fiksasi. Bising usus akibat hiperperistaltik dapat terjadi jika terjadi obstruksi. (Sjamsuhidajat, 2017)

c. Pemeriksaan Colok Dubur

Pemeriksaan colok dubur dilakukan pada setiap penderita dengan gejala anorektal, menetapkan keutuhan sfingter ani, menetapkan ukuran dan derajat fiksasi tumor pada rektum 1/3 tengah dan distal. Mengetahui keadaan tumor penting untuk mengetahui ekstensi lesi pada dinding rektum serta letak bagian terendah terhadap cincin anorektal, serviks uteri, bagian atas kelenjar prostat atau ujung koksigeus. Penilaian terhadap mobilitas tumor penting untuk mengetahui prospek terapi pembedahan. Lesi yang sangat dini biasanya masih dapat digerakkan pada lapisan otot dinding rektum. (KPKN Kemenkes RI, 2017)

d. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium antara lain uji benzydine pada tinja (darah makroskopik / mikroskopik darah samar), pemeriksaan darah lengkap, pemeriksaan fungsi hati, dan carcinoembryonic antigen (CEA). Peningkatan CEA serum tidak spesifik untuk kanker karena dapat meningkat pada keadaan lain seperti sirosis hepatitis, dan colitis ulseratif. Nilai CEA pre operasi berhubungan dengan tingkat rekurensi pasca operasi dan kegagalan CEA untuk kembali ke nilai normal prognosnya buruk. Jika nilainya meningkat pasca operasi mungkin telah terjadi rekurensi. (Brenner BM, Ota DM, 2005)

Barium enema dengan kontras ganda dipakai untuk mendeteksi sebagian besar tumor-tumor kolorektal dengan diameter minimum 5 mm (80-85%) tetapi harus dilakukan sigmoidoskopi fleksibel sebelumnya. Kontra indikasi mencakup peradangan akut yang berat, suspek perforasi, dan biopsi dinding usus. (Bullard M, Rothenberger DA, 2004)

Proktosigmoidoskopi dipakai untuk mencapai rektum hingga 30 cm dan dapat mendeteksi kanker rektal 50-60%. Dengan pemeriksaan ini lesi dapat dilihat langsung dan dapat diperkirakan derajat obstruksi. Prosedur ini digunakan untuk biopsi lesi, perkiraan ulserasi dan menentukan derajat fiksasi. Bullard M,

Rothenberger DA, 2004)

Kolonoskopi/sigmoidoskopi fleksibel, dilakukan dengan endoskopi yang memungkinkan pemeriksaan lapisan mukus hingga 60 cm dari batas anal (rektum, kolon sigmoid dan kolon desendens), Kolonoskopi Deteksi polip atau kelainan Metode skrining untuk kanker kolorektal (Granados-Romero, et al., 2017)

Pemeriksaan metastasis dapat diketahui melalui pemeriksaan foto thoraks untuk mencari metastasis paru dan menentukan apakah pasien mempunyai penyakit paru lain. CT Scan dapat mengenali lesi pada hepar, adrenal, ovarium, limfonodus, dan organ lain, mengenali kedalaman penetrasi tumor primer mendeteksi pembesaran limfonodus dan membantu menentukan apakah pasien memerlukan kemoradiasi *preoperatif*. (Granados-Romero, et al., 2017)

d. Pemeriksaan Histopatologi

Histologi merupakan suatu faktor penting dalam hal etiologi, penanganan dan prognosis dari kanker. Secara mikroskopis kanker kolorektal mempunyai derajat differensiasi yang berbeda-beda, tidak hanya dari tumor yang satu dengan tumor yang lain tetapi juga dari area ke area pada tumor yang sama, mereka cenderung mempunyai morfologi yang heterogen. (Kahi et al., 2016).

Secara makroskopis terdapat empat tipe KKR yaitu : tipe ulseratif, terjadi karena nekrosis dibagian sentral. Tipe ini ada yang berbentuk sirkuler dan oval, kemudian tipe polipoid atau vegetatif, tumbuh menonjol ke dalam lumen usus dan berlobus-lobus, jarang menginfiltrasi dinding usus dan ditemukan terutama di kolon sekum dan kolon asenden, selanjutnya tipe annular yang mengakibatkan penyempitan sehingga terjadi stenosis dan gejala obstruksi, kemudian tipe difus infiltratif yang merupakan tipe yang menginfiltrasi dinding usus, tipe ini sangat jarang ditemukan. Secara histologi KKR dikategorikan sebagai adenokarsinoma insidensinya 90 – 95%, mucinous adenokarsinoma 10 – 15% , signet ring karsinoma 0,1 %, leiomyosarcoma <2%, adeno squamous karsinoma 4%, karsinoma kolon yang tidak diferensiasi <1% . (Hilska et al., 2005)

2.1.6 Stadium (Staging)

Kedalaman invasi merupakan salah satu komponen stadium tumor, yang merupakan faktor prognostik penting kanker kolorektal. Meskipun ada banyak sistem yang dikembangkan untuk penentuan stadium kanker kolorektal, namun sistem TNM (Tumor, Node, Metastasis) yang ditetapkan oleh *American Joint*

Committee on Cancer (AJCC) dan *International Union Against Cancer (UICC)* paling sering digunakan. Klasifikasi stadium kanker digunakan untuk menentukan luas atau ekstensi kanker dan nilai prognostik pasien. Sistem yang paling banyak digunakan adalah sistem *TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017*. (Amin et al.,2017)

Tabel 1 Sistem stadium TNM pada kanker kolon dan rektum berdasarkan *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017*: Tumor primer (T), Kelenjar Getah Bening (N), dan Metastasis (M). (Amin et al.,2017)

T	TUMOR PRIMER
TX	Tumor primer tidak bisa dinilai
T0	Tidak ada bukti adanya tumor primer
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> : intraepitelial atau invasi ke lamina propria
T1	Tumor menginvasi ke submukosa
T2	Tumor menginvasi ke muskularis propria
T3	Tumor menginvasi melalui muskularis propria ke jaringan perikolorektal
T4a	Tumor berpenetrasi ke lapisan peritoneum viseral
T4b	Tumor secara langsung menginvasi atau melekat ke organ atau struktur lain
N	KELENJAR GETAH BENING REGIONAL
NX	Kelenjar getah bening regional tidak bisa dinilai
N0	Tidak ada metastasis ke kelenjar getah bening regional
N1	Metastasis dalam 1-3 kelenjar getah bening regional atau tumor berdeposit pada lokasi lain meskipun pada kelenjar getah bening regional tidak ditemukan.
N1a	Metastasis dalam 1 kelenjar getah bening regional
N1b	Metastasis dalam 2-3 kelenjar getah bening regional
N1c	Tumor berdeposit di lapisan subserosa, mesenterium atau perikolik non peritoneal atau ke jaringan perirektal tanpa ada metastasis ke kelenjar getah bening regional.
N2	Metastasis pada ≥ 4 kelenjar getah bening regional
N2a	Metastasis pada 4-6 kelenjar getah bening regional

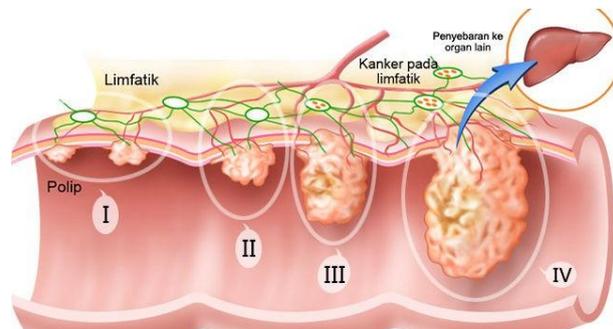
N2b	Metastasis pada ≥ 7 kelenjar getah bening regional
M	METASTASIS JAUH
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Ada metastasis jauh ke satu tempat atau lebih atau organ atau peritonium
M1a	Metastasis terkonfirmasi ke 1 organ (hati/paru/ovarium/kelenjar getah bening <i>non</i> regional) tanpa metastases ke peritoneum
M1b	Metastasis ke lebih satu organ tanpa metastases ke peritoneum
M1c	Metastases ke permukaan peritoneum, dengan atau tanpa metastases ke organ lain

Tabel 2. Penilaian stadium berdasarkan TNM pada kanker kolon dan rektum berdasarkan *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017*, (Amin et al.,2017)

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1a
IVB	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1b
IVC	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1c

Pembagian derajat keganasan berdasarkan kriteria yang dianjurkan WHO: (Amin et al.,2017)

- Grade I/ Low : tumor diferensiasi baik, mengandung komponen glandular > 95%
- Grade II/ Moderate : tumor diferensiasi sedang, mengandung komponen glandular 50 –95 %
- Grade III/ High : tumor diferensiasi buruk, mengandung komponen glandular 5 – 50 %
- Grade IV/ Undifferentiated : tumor tidak berdeferensiasi, kandungan komponen glandular < 5 %.



Gambar 1. Staging kanker kolorektal (Handaya AY, 2017)

2.1.7 Tatalaksana

KKR sepatutnya ditangani secara multidisiplin yang dapat melibatkan beberapa spesialisasi (dan/atau sub-spesialisasi), baik dalam bidang gastroenterologi, bedah digestif, onkologi medis, dan radioterapi. Tatalaksana KKR dapat menjadi berbeda untuk setiap pasien. Hal ini dikarenakan pilihan dan rekomendasi terapi yang dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti stadium kanker saat diagnosis, gambaran histopatologis, efek samping potensial, kondisi pasien, dan preferensi pasien. Secara umum, pembedahan merupakan modalitas utama untuk kanker stadium dini dengan tujuan kuratif, sedangkan kemoterapi merupakan pilihan pertama untuk kanker stadium lanjut dengan tujuan paliatif. Radioterapi juga merupakan salah satu modalitas utama terapi KKR. Saat ini, terapi biologis (*targeted therapy*) menggunakan antibodi monoklonan dapat diberikan dalam berbagai situasi klinis, baik sebagai obat tunggal atau dipre dan postoperatif dengan modalitas terapi lainnya (KPKN Kemenkes RI, 2017)

a. Endoskopi

Terapi endoskopik dilakukan untuk polip kolorektal yang menonjol hingga ke lumen. Metode yang digunakan untuk polipektomi tergantung pada ukuran, bentuk, dan tipe histopatologinya. Biopsi polip dapat dilakukan sebelum menentukan tindakan yang sesuai dengan kondisi pasien, dengan mengambil 4-6 spesimen untuk lesi yang kecil atau 8-10 pasien untuk lesi yang besar. Beberapa tindakan yang dapat dilakukan antara lain eksisi lokal (polipektomi sederhana), eksisitransanal, atau *transanal endorectal excision* (TEM) (KPKN Kemenkes RI, 2017)

b. Pembedahan

Salah satu teknik pembedahan yang dapat dilakukan untuk kanker kolon adalah kolektomi dan reseksi KGB regional *en-bloc*. Teknik ini diindikasikan untuk kanker kolon yang masih dapat direseksi tanpa ada metastasis yang jauh. Luas kolektomi yang dilakukan akan menyesuaikan dengan lokasi tumor, jalan arteri yang berisi kelenjar limfe, serta kelenjar lainnya yang berasal dari pembuluh darah yang mengarah ke tumor dengan batas sayatan yang bebas tumor (R0). Pada reseksi kelenjar limfe, minimal 12 kelenjar limfe ditemukan untuk menegakkan stadium N (KPKN Kemenkes RI, 2017)

c. Kemoterapi

Kemoterapi untuk kanker kolorektal dilakukan dengan berbagai pertimbangan, antara lain adalah stadium penyakit, resiko kekambuhan dan performance status. Berdasarkan pertimbangan tersebut kemoterapi kanker kolorektal dapat dilakukan sebagai terapi adjuvant, neoadjuvan atau paliatif. Terapi adjuvant direkomendasikan untuk KKR stadium III dan stadium II yang memiliki resiko tinggi. Yang termasuk resiko tinggi adalah jumlah KGB yang terambil <12 buah, tumor berdiferensiasi buruk, invasi vaskular atau limfatik atau perineural, tumor dengan obstruksi atau perforasi dan pT4. Contohnya 5-flourourasil (5-FU), leucovorin/ Ca-folinat, capecitabine, oxaliplatin, irinotecan. (KPKN Kemenkes RI, 2017)

d. Terapi Radiasi

Modalitas radioterapi hanya berlaku pada kanker rectum. Kekambuhan lokoregional pada kasus keganasan rectum terutama dipengaruhi oleh keterlibatan tumor pada batas reseksi sirkumferensial, kelenjar getah bening positif, dan invasi pembuluh darah ektramural. Secara umum, radiasi pada

kanker rekti dapat diberikan pada tumor yang resectable maupun yang non-resectable, dengan tujuan untuk mengurangi risiko kekambuhan local, terutama pada pasien dengan histopatologi yang berprognosis buruk, meningkatkan kemungkinan prosedur preservasi sfingter, meningkatkan tingkat resektabilitas pada tumor yang local jauh atau tidak resectable, dan mengurangi jumlah sel tumor yang viable sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kontaminasi sel tumor dan penyebaran melalui aliran darah pada saat operasi (KPKN Kemenkes RI, 2017)

2.2 Trombositosis

2.2.1 Trombosit dan fungsinya

Trombosit atau keping darah adalah fragmen sitoplasmik tanpa inti berdiameter 2-4 μ m berbentuk cakram bikonveks yang terbentuk dalam sumsum tulang. Produksi trombosit berada dibawah kontrol zat humoral yang dikenal sebagai trombopoietin. Trombosit dihasilkan dari pecahan fragmen megakariosit dengan setiap megakariosit menghasilkan 3000- 4000 trombosit. Setelah trombosit matur dan keluar dari sumsum tulang sekitar 70% dari keseluruhan trombosit terdapat disirkulasi dan sisanya terdapat di limfa, Masa hidup trombosit hanya berlangsung sekitar 5 – 9 hari di dalam darah. Trombosit yang tua dan rusak akan dikeluarkan dari aliran darah oleh organ limpa, kemudian digantikan oleh trombosit baru. (Plantureux et al., 2020).

Fungsi utama trombosit adalah membentuk respons hemostatik normal apabila terjadi cedera vaskular yang diakibatkan oleh kebocoran spontan darah melalui pembuluh halus. Fungsi trombosit yang lain sebagai sumbatan dalam proses hemostasis, menghasilkan zat kimia tertentu yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah, mempertahankan integritas pembuluh darah (kontraksi kapiler), sebagai fagositosis (pertahanan non spesifik), sebagai alat transport di substansi tertentu, melindungi dinding pembuluh darah bagian dalam, sebagai sumber pembentukan protombin, pembekuan dan retraksi bekuan (Meikle et al., 2016).

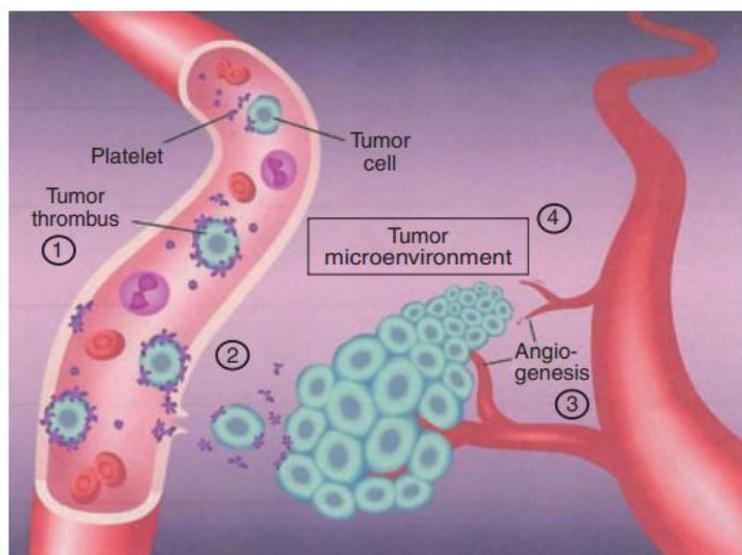
2.2.2 Hubungan trombosit dan sel kanker

Trombosit merupakan komponen darah pertama yang mengatasi kerusakan pembuluh darah, tetapi trombosit juga berperan penting pada

progresivitas dan metastasis kanker. Saat sel kanker terlepas dari tumor primer dan masuk ke sirkulasi darah, trombosit adalah sel pertama yang memberikan respon imunologi, namun sel kanker memiliki kemampuan untuk menghindari sistem imun alamiah dan justru menjadikan trombosit sebagai penopang kehidupannya. (Schlesinger M. 2018)

Trombosit merupakan salah satu kunci dalam proses perkembangan malignancy, secara in vitro dan in vivo, peran trombosit telah ditunjukkan dalam metastasis tumor, pertumbuhan tumor dan angiogenesis. Peranan trombosit pada proses malignancy antara lain: (Bambace-Holmes. 2011)

1. Agregasi trombosit yang diinduksi sel tumor, setelah intravasasi sel tumor kedalam pembuluh darah, sehingga “melindungi” atau “menyelubungi” tumor yang bersirkulasi dari sistem imun
2. Trombosit memfasilitasi penangkapan sel tumor di dalam pembuluh darah, retraksi sel endotel dan invasi jaringan selanjutnya, protein terkait trombosit dan metabolit yang memfasilitasi proteolisis dan remodeling jaringan juga meningkatkan pertumbuhan tumor dan metastasis
3. Trombosit menginduksi proliferasi sel endotel dan pembentukan pembuluh darah baru, yang diperlukan untuk angiogenesis dan pertumbuhan terkait tumor
4. Interaksi antara trombosit-tumor dan stroma-trombosit dalam microenvironment tumor bergantung pada aktivasi trombosit dan pelepasan protein trombosit, yang berkontribusi pada respons inflamasi.



Gambar 2. Hubungan antara trombosit dan sel tumor (Bambace-Holmes. 2011)

Kemampuan sel kanker untuk mensekresi faktor pertumbuhan dari trombosit dan telah menarik minat yang luas dari peranan potensial trombosit pada pertumbuhan dan proliferasi sel kanker. Trombosit merupakan sumber yang kaya dari molekul yang aktif secara biologis, dan terdapat bukti bahwa agonis trombosit yang berbeda dapat memberikan pola pelepasan yang berbeda dari trombosit. Berbagai sel kanker dapat memberikan pola pelepasan yang berbeda dari sekresi trombosit. Bukti-bukti yang terkumpul telah memberikan peranan pro-metastatik dari trombosit pada kanker. Namun dampak trombosit pada proliferasi sel kanker bersifat kontroversial, dikacaukan oleh temuan-temuan yang beragam pada berbagai tipe sel kanker yang berbeda. (Rao.2012)

2.2.3 Trombositosis dan karsinogenesis

Trombositosis, yaitu jumlah trombosit yang lebih dari 400000/ μ L, ditemukan pada berbagai tumor padat, seperti karsinoma paru-paru, ginjal, payudara, esophagus, gaster, dan kolon (Pedersen and Milman, 1996)

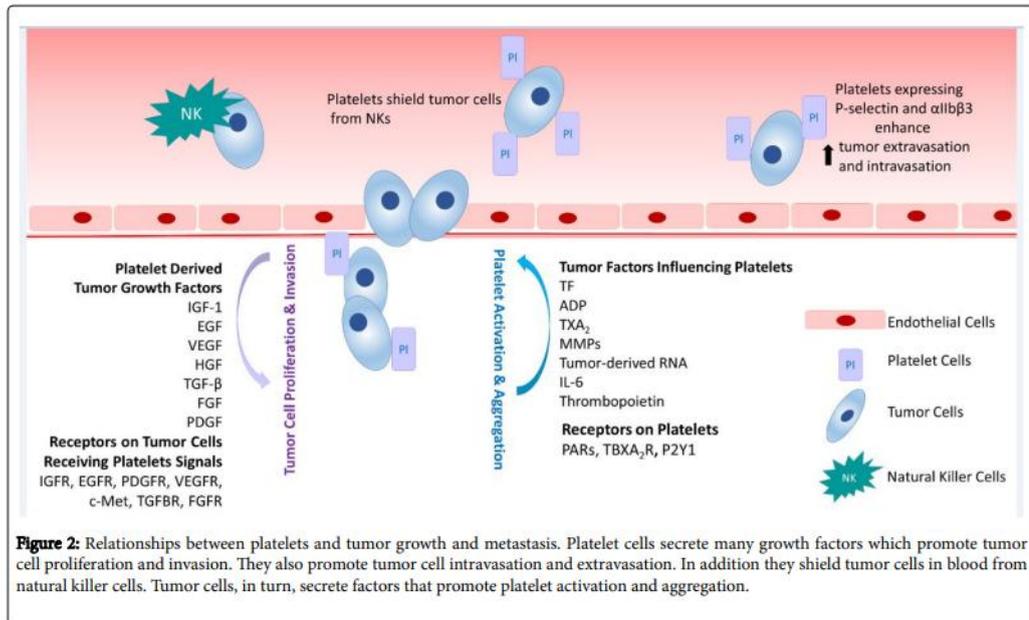
Jumlah trombosit yang berlebihan dapat disebabkan oleh banyak faktor antara lain: (Schafer AI, 2001)

1. Peningkatan produksi yang disebabkan oleh rangsangan (reaktif trombositosis), adalah infeksi akut atau kronik, hipoksemia, pembedahan, trauma, penyakit keganasan perdarahan, stres dan splenektomi yang umumnya terjadi oleh karena adanya pelepasan sitokin sebagai respon terhadap infeksi atau trauma.
2. Gangguan primer seperti mieloproliferatif atau sindroma displasia (esensial)
3. Trombositosis yang berhubungan dengan penyakit hematologi seperti pada leukemia kronik dan polisitemia Trombositosis reaktif merupakan respon sekunder terhadap beberapa keadaan seperti trauma, infeksi, inflamasi, dan kelainan imun.

Hubungan antara peningkatan jumlah trombosit dan keganasan sudah dikenal sejak lebih dari 100 tahun yang lalu. (Riess, 1872). Prevalensi dari trombositosis bervariasi, mulai dari 10% sampai 57% pada pasien kanker (Sierko and Wojtukiewics, 2004).

Trombosit berperan dalam proses metastasis dengan menutupi sel tumor yang bersirkulasi dan melindunginya dari kerusakan mekanis dan respon imun host. Selain itu, trombosit merangsang pertumbuhan tumor dan angiogenesis

dengan mensekresikan sitokin proangiogenik pada pasien dengan trombositosis, dari mekanisme tersebut menjelaskan bahwa trombositosis lebih mengarah pada proses yang lebih agresif dan prognosis yang lebih buruk pada kasus tumor solid. (Rao 2012)



Gambar 3. Hubungan antara trombosit dan pertumbuhan tumor dan metastasis (Yeliz et.all, 2016)

Hubungan antara trombosit dan sel kanker bersifat dua arah, sel tumor merangsang pembentukan dan agregasi trombosit, sedangkan trombosit merangsang pertumbuhan sel tumor dan mendorong metastasisnya melalui aktivasi dan sekresi beberapa molekul, proses tersebut antara lain

1. Produksi trombosit

Beberapa sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan oleh sel imun bawaan dan adaptif telah terbukti mengatur pertumbuhan sel kanker dan dengan demikian berkontribusi pada promosi dan perkembangan tumor, antara lain overekspresi IL6 memicu trombopoietin, dari megakariosit sehingga terjadi peningkatan produksi trombosit (Yu et al.,2021).

2. Aktivasi dan Agregasi Trombosit

Sel tumor juga melepaskan faktor yang dapat mengaktifkan trombosit. Faktor-faktor ini termasuk TF, ADP, TXA₂, MMPs, RNA turunan tumor, IL-6, dan trombopoietin. Faktor-faktor tersebut merangsang trombosit untuk berkumpul (agregasi) dan berperan dalam membantu penyebaran sel tumor ke dalam aliran

darah. (Yeliz et.all, 2016)

Trombosit mensekresikan berbagai faktor pertumbuhan seperti IGF-1, EGF, VEGF, HGF, TGF- β , dan PDGF. Faktor-faktor ini membantu sel tumor dalam proses proliferasi (pembelahan) dan invasi (penyebaran ke jaringan sekitarnya). Sel tumor kemudian menerima sinyal-sinyal ini melalui reseptor seperti IGFR, EGFR, dan VEGFR, yang mempercepat pertumbuhan tumor. (Yu et al.,2021).

3. Peningkatan proses intravasasi dan ekstrasvasasi Tumor

Trombosit berinteraksi dengan sel endotelial dan memediasi proses intravasasi (masuknya sel tumor ke dalam pembuluh darah) dan ekstrasvasasi (keluar dari pembuluh darah ke jaringan lain). Trombosit yang mengekspresikan P-selectin dan $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ berperan dalam meningkatkan kemampuan sel tumor untuk bermigrasi melalui dinding pembuluh darah, Sel tumor juga dapat mensekresikan faktor seperti TF dan ADP yang dapat memengaruhi trombosit untuk berperan dalam penyebaran metastasis. Respon reseptor trombosit seperti PARs, TBXA2-R, dan P2Y1 juga berperan penting dalam mekanisme aktivasi trombosit. (Yeliz et.all, 2016)

4. Perlindungan trombosit terhadap sel tumor dari Natural Killer (NK) Cells

Trombosit memiliki peran penting dalam melindungi sel tumor dari natural killer cells, yang seharusnya menyerang dan menghancurkan sel tumor. ini terjadi karena trombosit membentuk lapisan pelindung di sekitar sel tumor, membuat sel-sel tersebut kurang terdeteksi oleh sistem kekebalan tubuh, trombosit tidak hanya mendukung pertumbuhan tumor melalui sekresi faktor pertumbuhan, tetapi juga melindungi sel tumor dari respons imun dan memfasilitasi penyebaran sel tumor melalui aliran darah ke organ lain dalam proses metastasis. (Yeliz et.all, 2016)

2.3. Tingkat Kelangsungan hidup (*Survival Rate*)

Survival rate didefinisikan sebagai proporsi/ presentase orang dengan jenis dan stadium kanker yang sama yang bertahan hidup sampai periode waktu tertentu setelah diagnosis. *Survival rate* merupakan salah satu indikator utama untuk mengevaluasi efek pelayanan kesehatan, pengendalian penyakit, dan pengobatan (Maajani, *et al.*, 2019).

Overall Survival (OS) merupakan persentase pasien yang masih hidup dalam jangka waktu tertentu hingga meninggal, setelah mereka didiagnosis dan memulai pengobatan untuk suatu penyakit seperti kanker. Tingkat kelangsungan

hidup secara keseluruhan biasanya dinyatakan sebagai tingkat kelangsungan hidup 5 tahun (*five years survival rate*), yang merupakan persentase orang dalam kelompok studi atau pengobatan yang hidup lima tahun setelah diagnosis dan dimulainya pengobatan. Sedangkan *Disease Free Survival* (DFS) atau kelangsungan hidup bebas penyakit merupakan persentase pasien yang dapat bertahan tanpa adanya tanda atau gejala kanker dalam waktu tertentu setelah mereka menjalani pengobatan. Pada kanker payudara, misalnya setelah pasien menjalani mastektomi / kemoterapi hingga selesai. Lamanya waktu ini terhitung hingga pasien mengalami relaps atau kekambuhan kembali penyakit tersebut. Tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit merupakan indikasi seberapa efektif pengobatan tertentu. (Tampellini M. et al, 2015)

Perbaikan dalam pengobatan kanker kolorektal (KKR) telah menyebabkan penurunan angka kematian KKR, bahkan dalam menghadapi peningkatan insiden. Pendorong *survival rates* yang lebih tinggi adalah penghilangan polip dan upaya deteksi dini lainnya, seperti kolonoskopi, sigmoidoskopi fleksibel, kolonografi tomografi terkomputasi (CT), imunokimia feses, dan tes darah okultisme feses. Pengenalan tes skrining yang lebih baik bisa jadi pada awalnya meningkatkan insiden karena diagnosis penyakit yang sebelumnya tidak terdiagnosis tetapi dalam jangka panjang telah mengurangi angka kematian berkat penghapusan polip pra-kanker atau tidak metastasis (Arnold M, et al., 2017).

Secara keseluruhan, tahun pertama hingga tahun ke-5 KKR, *survival rate* pasien KKR sebesar 83,4% dan 64,9%. *Survival rate* menurun menjadi 58,3% di 10 tahun setelah terdiagnosis. Ketika KKR terdeteksi pada stadium awal, *survival rate* pada 5 tahun pertama sebesar 90%. Namun, hanya 39% tumor yang didiagnosis pada stadium ini. Hal ini terutama karena penggunaan skrining yang masih kurang. Untuk kanker dengan keterlibatan organ regional atau kelenjar getah bening, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pertama turun menjadi 70,4%, dan selanjutnya menurun menjadi 12,5% ketika penyakit telah mengalami metastasis jauh ke organ lainnya. (Bullard,2010; Manuaba,2010)

Studi oleh Brouwer dkk (2018) yang telah mendapatkan terapi sesuai dengan stadium termasuk pembedahan, kemoterapi dan radioterapi melaporkan pasien dengan kanker kolon stadium I menunjukkan kelangsungan hidup relatif stabil dari waktu ke waktu. Kelangsungan hidup relatif menurun untuk pasien dengan stadium II atau stadium III, dan penurunannya lebih dominan dalam lima

tahun yaitu dari 68% menjadi 45%. *Survival rate* dalam lima tahun untuk pasien dengan stadium IV penurunan dari 12% menjadi 4%. *Survival rate* dalam lima tahun menurun untuk semua stadium kanker kolorektal (KKR) dari 62% menjadi 53%, dan untuk semua stadium pada kanker rektum yaitu dari 65% menjadi 51% (Brouwer *et al.*, 2018). Untuk kasus dengan keterlibatan organ regional atau kelenjar getah bening, *survival rate* dalam lima tahun pertama turun menjadi 70,4%, dan selanjutnya menurun menjadi 12,5% ketika telah mengalami metastasis jauh ke organ lainnya (Manuaba,2010).

Kelangsungan hidup pasien secara signifikan dipengaruhi oleh beberapa faktor prognostik. Studi ekstensif telah dilakukan untuk mencari hubungan antara karakteristik demografi, temuan patologis dan faktor klinis terhadap angka *Overall Survival/ Survival Rate* atau kelangsungan hidup pasien setelah didiagnosis dengan kanker kolorektal (KKR) (Hassan, *et al.*, 2016).