

SKRIPSI

TAHUN 2024

**RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT PADA PASIEN KANKER PARU SEBELUM
DAN SETELAH KEMOTERAPI DI RSUP. DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**



OLEH :

SITI RAFINA RAMAYANTI RAMANG

C011201180

PEMBIMBING :

Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K)., M.Kes

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

TAHUN 2024

**RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT PADA PASIEN KANKER PARU SEBELUM DAN
SETELAH KEMOTERAPI DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**Siti Rafina Ramayanti Ramang
C011201180**

**Pembimbing:
Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes
NIP: 196411041990021001**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
TAHUN 2023**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Usulan penelitian ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Siti Rafina Ramayanti Ramang

NIM : C011201180

Tanda Tangan :



Tanggal : 8 Januari 2024

Tulisan ini sudah di cek (beri tanda ✓)

No	Rincian yang harus di'cek'	✓
1	Menggunakan Bahasa Indonesia sesuai Ejaan Yang Disempurnakan	✓
2	Semua bahasa yang bukan Bahasa Indonesia sudah dimiringkan	✓
3	Gambar yang digunakan berhubungan dengan teks dan referensi disertakan	✓
4	Kalimat yang diambil sudah di paraphrasa sehingga strukturnya berbeda dari kalimat asalnya	✓
5	Referensi telah ditulis dengan benar	✓
6	Referensi yang digunakan adalah yang dipublikasi dalam 10 tahun terakhir	✓
7	Sumber referensi 70% berasal dari jurnal	✓
8	Kalimat tanpa tanda kutipan merupakan kalimat saya	✓

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar hasil di bagian Departemen Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT PADA PASIEN KANKER PARU SEBELUM DAN
SETELAH KEMOTERAPI DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO”**

Hari/tanggal : 8 Januari 2024

Waktu : 10.00 WITA

Tempat : Ruang Pertemuan Departemen Ilmu Patologi
Klinik Lt. 4 Gedung A RS Unhas

Makassar, 8 Januari 2024

Pembimbing



Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes

NIP. 196411041990021001

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Siti Rafina Ramayanti Ramang

NIM : C011201180

Fakultas / Program Studi: Kedokteran / Pendidikan Dokter Umum

Judul Skripsi : Rasio Trombosit Limfosit pada Pasien Kanker Paru Sebelum dan Setelah Kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes

(.....)

Penguji 1 : dr. Raehana Samad, M.Kes., Sp.PK(K)

(.....)

Penguji 2 : Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK(K)

(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 8 Januari 2024

HALAMAN PENGESAHAN

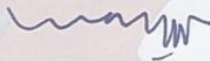
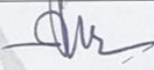
SKRIPSI

**“RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT PADA PASIEN KANKER PARU SEBELUM DAN
SETELAH KEMOTERAPI DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO”**

Disusun dan Diajukan Oleh
Siti Rafina Ramayanti Ramang

C011201180

Menyetujui
Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes	Pembimbing	
2.	dr. Rachana Samad, M.Kes., Sp.PK(K)	Penguji 1	
3.	Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK(K)	Penguji 2	

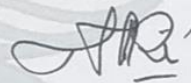
Mengetahui,

Wakil Dekan Bidang Akademik dan
Kemahasiswaan Fakultas kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Agus Salim Bukhari, M.Clin.Med.,
Ph.D., Sp.GK(K)
NIP. 197008211999031001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Ririn Nislawati, M.Kes, Sp.M
NIP. 198101182009122003

DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

**“RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT PADA PASIEN KANKER PARU SEBELUM DAN
SETELAH KEMOTERAPI DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO”**

Makassar, 8 Januari 2024

Pembimbing

Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes

NIP. 196411041990021001

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Siti Rafina Ramayanti Ramang

NIM : C011201180

Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 11 Januari 2024

Penulis,



Siti Rafina Ramayanti Ramang
NIM C011201180

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT karena atas berkat, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “**Rasio Trombosit Limfosit pada Pasien Kanker Paru Sebelum dan Setelah Kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo**” sebagai salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Shalawat dan salam dihaturkan pula kepada baginda Rasulullah SAW yang telah mengantarkan manusia dari zaman gelap gulita menuju zaman terang benderang.

Selama penulisan skripsi ini, penulis banyak menerima bantuan, dukungan dan doa dari berbagai pihak sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua penulis, ayahanda **Ir. Ramang** dan ibunda **Sitti Khuslaini BM, SE** atas segala doa, dukungan, kasih sayang dan materi yang tidak ternilai;
2. Penasehat akademik sekaligus pembimbing skripsi penulis, **Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes** yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan saran selama proses perkuliahan dan dalam menyelesaikan skripsi ini;
3. Kedua penguji, **dr. Raehana Samad, M.Kes., Sp.PK(K)** dan **Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK(K)** yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran, ilmu dan evaluasi dalam menyelesaikan skripsi ini;

4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGEH., Sp.GK., FINASIM** beserta seluruh dosen dan staff yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan studi;
5. Kedua saudara kandung penulis, kakanda **Muh. Rheza Rachmansyah Ramang** dan adinda **Siti Rafidah Raihanah Ramang**, serta saudara sepupu penulis **Rismawati Zuharah Octavia** yang telah memberikan kasih sayang, doa, dan motivasi;
6. Sahabat penulis **Khairunnisa Syahril, Andi Umi Kalsum** dan **Indah Yulia Sari** yang telah menemani penulis sejak SMA hingga saat ini dengan memberikan semangat, doa, motivasi dan dukungan yang tidak ternilai;
7. Sahabat seperjuangan kuliah penulis **Tiara Apriliani, Aprilia Nabila, Andi Angghien, Aqilah Zulfauzi, Naufal Fathur, Arif Iswan, M. F. Ichsan, Putri Maharany, Jihan Salsabila, Masyharani, Alfiyah Rana, Rifdah Ananda, Misykah Aulia** dan **Windiana** yang selalu memberikan semangat, doa dan bantuan yang tidak ternilai;
8. Teman-teman seperjuangan **AST20GLIA, HMI 2020, teman kelompok PBL** dan **teman kelompok CSL** yang telah memberikan semangat dan motivasi kepada penulis;
9. Semua pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah memberikan masukan, dukungan dan doa kepada penulis.

Penulis senantiasa menerima kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini. Besar harapan penulis agar penelitian ini dapat bermanfaat kepada pembaca, masyarakat dan penelitian lain. Akhir kata, penulis berharap Allah SWT dapat

memberikan balasan atas segala kebaikan yang telah diberikan oleh pihak yang telah membantu.

Makassar, 4 Januari 2024

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Siti Rafina Ramayanti Ramang', written in a cursive style.

Siti Rafina Ramayanti Ramang

NIM C011201180

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2024

Siti Rafina Ramayanti Ramang

Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes

**“RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT PADA PASIEN KANKER PARU
SEBELUM DAN SETELAH KEMOTERAPI DI RSUP. DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO”**

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker paru menempati urutan ketiga dalam jumlah kasus baru pada tahun 2020. Penyebab kanker paru melibatkan perubahan genetika pada sel epitel saluran nafas, yang dapat mengakibatkan proliferasi sel yang tidak terkendali dari organ paru (primer) atau melalui metastasis dari luar paru. Prognosis kanker paru cenderung buruk, terutama di usia di atas 40 tahun, dengan tingkat bertahan hidup rendah. Peran sistem imun menjadi krusial, di mana trombosit dan limfosit memainkan peran dalam mempengaruhi hasilnya. Trombosit dapat mencerminkan aktivitas penyakit autoimun dan respons terhadap terapi antiinflamasi, dengan kecenderungan trombositosis pada berbagai sub tipe kanker paru sebelum pengobatan. Sel limfosit T memiliki peran penting dalam menghasilkan sitokin proinflamasi, aktivitas sitotoksik, dan regulasi sel imun lainnya. Meskipun kemoterapi merupakan opsi pengobatan untuk kanker paru, penggunaannya dapat menyebabkan mielotoksitas, yaitu kerusakan pada organ pembentuk darah.

Tujuan: Mengetahui rasio trombosit limfosit pada pasien kanker paru sebelum dan setelah kemoterapi di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo. **Metode:** Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional study* menggunakan data rekam medik sebagai sampel penelitian. **Hasil:** Dari total 40 data rekam medik pasien kanker paru yang menjadi sampel, didapatkan 34 (85%) berjenis kelamin laki-laki, 35 (87,5%) berusia ≥ 40 tahun, 39 (97,5%) tipe KPKBSK, 33 (82,5%) berada pada stadium IV, 40 pasien (100%) menggunakan regimen kombinasi dan 40 pasien (100%) keluar rumah sakit dalam keadaan membaik. Terdapat perubahan bermakna rerata trombosit dengan nilai sig. $0,007 < 0,05$, tidak terdapat perubahan bermakna rerata limfosit dengan nilai sig. $0,514 > 0,05$ dan terdapat perubahan bermakna RTL dengan nilai sig. $0,04 < 0,05$ setelah dilakukan kemoterapi. **Kesimpulan:** Didapatkan rasio trombosit limfosit lebih rendah pada pasien kanker paru setelah menjalani kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Tahun 2022.. **Kata Kunci:** *Kanker paru, Kemoterapi, Trombosit, Limfosit, Rasio Trombosit Limfosit.*

FACULTY OF MEDICINE

HASANUDDIN UNIVERSITY

2024

Siti Rafina Ramayanti Ramang

Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK (K), M.Kes

**" RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT PADA PASIEN KANKER PARU SEBELUM
DAN SETELAH KEMOTERAPI DI RSUP. DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO "**

ABSTRACT

Background: Lung cancer ranks third in the number of new cases in 2020. The cause of lung cancer involves genetic changes in airway epithelial cells, which can result in uncontrolled cell proliferation from the lung organ (primary) or through metastasis from outside the lung. The prognosis of lung cancer tends to be poor, especially over the age of 40, with low survival rates. The role of the immune system is crucial, with platelets and lymphocytes playing a role in influencing the outcome. Platelets can reflect autoimmune disease activity and response to anti-inflammatory therapy, with a trend towards thrombocytosis in various subtypes of lung cancer prior to treatment. T lymphocytes have an important role in producing proinflammatory cytokines, cytotoxic activity and regulation of other immune cells. Although chemotherapy is a treatment option for lung cancer, its use can cause myelotoxicity, which is damage to blood-forming organs. **Objective:** To determine the platelet-lymphocyte ratio in lung cancer patients before and after chemotherapy at RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo. **Methods:** This type of research is analytic observational with cross-sectional study design using medical record data as the research sample. **Results:** From a total of 40 medical record data of lung cancer patients who became samples, 34 (85%) were male, 35 (87.5%) were >40 years old, 39 (97.5%) were KPKBSK type, 33 (82.5%) were at stage IV, 40 patients (100%) used combination

regimens and 40 patients (100%) were discharged from the hospital in an improved condition. There is a significant change in platelet count with a sig value. $0.007 < 0.05$, there is no significant change in the mean lymphocytes with a sig value. $0.514 > 0.05$ and there is a significant change in RTL with a sig value. $0.04 < 0.05$ after chemotherapy.

Conclusion: There was a lower platelet-lymphocyte ratio in lung cancer patients after undergoing chemotherapy at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar in 2022.

Keywords: *Lung cancer, Chemotherapy, Platelets, Lymphocytes, Lymphocyte Platelet Ratio.*

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
ABSTRAK	xii
DAFTAR ISI.....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
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
1.4.1 Manfaat bagi peneliti	4
1.4.2 Manfaat bagi tenaga kesehatan	4
1.4.3 Manfaat bagi Peneliti lain	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Kanker Paru.....	5
2.1.1 Definisi.....	5

2.1.2	Epidemiologi	5
2.1.3	Patogenesis	6
2.1.4	Deteksi Dini pada Kelompok Risiko Tinggi	8
2.1.5	Manifestasi Klinis	8
2.1.6	Diagnostik	9
2.1.7	Klasifikasi dan Stadium	11
2.1.8	Penatalaksanaan	15
2.1.9	Diagnosis Banding	16
2.2	Limfosit	17
2.2.1	Definisi	17
2.2.2	Nilai Normal	18
2.2.3	Implikasi Klinik	18
2.2.4	Faktor Pengganggu	19
2.2.5	Hal yang Harus Diwaspadai	19
2.2.6	Fungsi Limfosit	19
2.2.7	Peran Limfosit pada Kanker Paru	20
2.3	Trombosit	20
2.3.1	Definisi	20
2.3.2	Nilai Normal	21
2.3.3	Implikasi Klinik	21
2.3.4	Faktor Pengganggu	21
2.3.5	Hal yang Harus Diwaspadai	22
2.3.6	Fungsi Trombosit	22
2.3.7	Peran Trombosit pada Kanker Paru	24

2.4	Rasio Trombosit Limfosit	25
BAB 3 KERANGKA PENELITIAN		27
3.1	Kerangka Teori	27
3.2	Kerangka Konsep	28
3.3	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	28
3.4	Hipotesis Penelitian.....	30
3.4.1	Hipotesis Nol (H_0)	30
3.4.2	Hipotesis Alternatif (H_1)	30
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		31
4.1	Desain Penelitian.....	31
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian	31
4.2.1	Lokasi Penelitian.....	31
4.2.2	Waktu Penelitian	31
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	32
4.3.1	Populasi Target	32
4.3.2	Populasi Terjangkau.....	32
4.3.3	Sampel.....	32
4.3.4	Teknik Pengambilan Sampel	32
4.4	Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	32
4.4.1	Kriteria Inklusi	32
4.4.2	Kriteria Eksklusi	33
4.5	Jenis Data dan Instrumen Penelitian	33

4.5.1	Jenis Data	33
4.5.2	Instrumen Penelitian	34
4.6	Manajemen Data	34
4.6.1	Pengumpulan Data	34
4.6.2	Pengolahan Data	34
4.6.3	Analisis Data	34
4.6.4	Penyajian Data	35
4.7	Alur Pelaksanaan Penelitian.....	36
4.8	Etika Penelitian	37
4.9	Rencana Anggaran Penelitian	37
BAB V HASIL PENELITIAN		38
5.1	Karakteristik Data Pasien Kanker Paru.....	38
5.2	Hasil Uji Jumlah Trombosit Sebelum dan Setelah Kemoterapi	39
5.3	Hasil Uji Jumlah Limfosit Sebelum dan Setelah Kemoterapi	40
5.4	Hasil Uji Rasio Trombosit Limfosit Sebelum dan Setelah Kemoterapi	41
BAB VI PEMBAHASAN.....		42
6.1	Karakteristik Data Pasien Kanker Paru.....	42
6.2	Perubahan Jumlah Trombosit Sebelum dan Setelah Kemoterapi	45
6.3	Perubahan Jumlah Limfosit Sebelum dan Setelah Kemoterapi	46
6.4	Perubahan Rasio Trombosit Limfosit Sebelum dan Setelah Kemoterapi	

6.5	Keterbatasan Penelitian	48
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		49
7.1	Kesimpulan	49
7.2	Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA.....		50
LAMPIRAN.....		57

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker paru merupakan jenis kanker dengan angka kematian paling tinggi. Lebih dari 70% pasien kanker paru di Indonesia masih dalam usia produktif. Kanker paru menempati urutan ketiga tertinggi dalam jumlah kasus baru pada populasi pria dan wanita semua usia, dan urutan pertama tertinggi dalam jumlah kasus baru pada populasi pria semua usia di Indonesia pada tahun 2020. Sekitar 13,2% dari total kematian akibat kanker disebabkan oleh kanker paru (Dewi et al., 2021).

Kanker paru merupakan suatu keganasan pada paru yang disebabkan oleh perubahan genetika pada sel epitel saluran nafas, sehingga terjadi proliferasi sel yang tidak terkendali. Keganasan tersebut dapat berasal dari organ paru itu sendiri (primer) ataupun dari luar paru (metastasis). Dalam pengertian klinik yang dimaksud dengan kanker paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus (Buana and Harahap, 2022b). Kanker paru sebagai jenis penyakit kanker dengan prognosis paling buruk yaitu rendahnya angka bertahan hidup dibandingkan dengan jenis kanker lainnya. Insiden kanker paru termasuk rendah pada usia di bawah 40 tahun, namun meningkat sampai dengan usia 70 tahun (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017).

Sistem imunitas memainkan peran penting dalam prognosis kanker paru, hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk trombosit dan limfosit. Selain memiliki peran penting dalam hemostasis, trombosit mengandung zat inflamasi dan memiliki kemampuan untuk melepaskan mikrovesikel yang

sangat aktif. Jumlah trombosit berkorelasi dengan volume dan reaktivitas trombosit dapat menunjukkan aktivitas penyakit autoimun, respons terhadap terapi antiinflamasi, dan adanya berbagai penyakit penyerta (Gasparyan et al., 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Barlow et al menunjukkan angka kejadian trombositosis pada pasien kanker paru yang belum mendapatkan perawatan berdasarkan subtype kanker paru, yaitu 22% pada adenokarsinoma, 28% pada karsinoma sel skuamosa, 36% pada karsinoma sel besar, dan 30% pada kanker paru-paru karsinoma sel kecil. (Barlow *et al.*, 2021)

Limfosit sendiri, secara khusus sel limfosit T, memiliki kemampuan untuk menghasilkan sitokin proinflamasi. Sel limfosit T juga berperan dalam aktivitas sitotoksik dan regulasi sel imun lain seperti neutrofil. Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian telah menunjukkan bahwa sel limfosit T terlibat dalam metabolisme, perbaikan jaringan, dysbiosis, kehamilan, dan imunoterapi penyakit keganasan (Prakoeswa, 2020).

Kemoterapi merupakan salah satu pengobatan yang dapat dilakukan pada pasien kanker paru, yang memiliki efek samping mielotoksitas yaitu efek merugikan dari senyawa toksik terhadap organ pembentuk darah. (Febriani and Rahmawati, 2019)

Seiring dengan banyaknya penelitian yang membahas mengenai peran trombosit dan limfosit dalam proses inflamasi, muncul rasio trombosit limfosit sebagai penanda untuk memprediksi berbagai penyakit neoplastik protrombotik dan metabolik yang diduga lebih baik dalam memprediksi keluaran klinis pada pasien dengan peradangan sistemik dibandingkan dengan jumlah trombosit atau limfosit (Gasparyan et al., 2019). Peningkatan rasio

trombosit limfosit pada pasien kanker paru karsinoma bukan sel kecil sebelum pengobatan dikaitkan dengan *overall survival* yang buruk dan *progress-free survival* yang lebih pendek. (Gu *et al.*, 2016)

Meskipun demikian, hingga saat ini belum ada data mengenai rasio trombosit limfosit pada pasien kanker paru sebelum dan setelah melakukan kemoterapi. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti tentang rasio trombosit limfosit pada pasien kanker paru sebelum dan setelah kemoterapi di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana gambaran rasio trombosit limfosit pada pasien kanker paru sebelum dan setelah kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui rasio trombosit limfosit pada pasien kanker paru sebelum dan setelah kemoterapi di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui jumlah trombosit dan limfosit pasien kanker paru sebelum kemoterapi
- b. Mengetahui jumlah trombosit dan limfosit pasien kanker paru setelah kemoterapi
- c. Menentukan rasio trombosit limfosit pasien kanker paru sebelum kemoterapi

- d. Menentukan rasio trombosit limfosit pasien kanker paru setelah kemoterapi
- e. Membandingkan rasio trombosit limfosit pasien kanker paru sebelum dan setelah kemoterapi

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi peneliti

Sebagai tambahan ilmu pengetahuan dan pengalaman dalam melakukan penelitian di bidang kesehatan.

1.4.2 Manfaat bagi tenaga kesehatan

Sebagai informasi tambahan bagi tenaga kesehatan mengenai rasio trombosit limfosit pada pasien kanker paru sebelum dan setelah kemoterapi.

1.4.3 Manfaat bagi Peneliti lain

Sebagai acuan dan bahan perbandingan bagi peneliti lain yang akan melakukan penelitian lebih lanjut mengenai rasio trombosit limfosit pada pasien kanker paru sebelum dan setelah kemoterapi.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Paru

2.1.1 Definisi

Kanker paru merupakan penyakit keganasan yang terjadi di paru akibat perubahan genetika pada sel epitel saluran nafas, sehingga terjadi proliferasi sel yang tidak terkendali. Keganasan tersebut dapat berasal dari organ paru itu sendiri (primer) ataupun metastasis dari luar paru. Dalam pengertian klinik yang dimaksud dengan kanker paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus (Buana and Harahap, 2022a).

2.1.2 Epidemiologi

Kanker paru merupakan kanker yang paling umum ditemukan di seluruh dunia. Tahun 2018, kanker paru menyumbang 14% dari kanker baru yang didiagnosis pada pria dan 13% dari kanker baru yang didiagnosis pada wanita (Shukla et al., 2022).

Berdasarkan data yang dikutip dari The Global Cancer Observatory, pada tahun 2020 terdapat 2.206.771 kasus baru atau setara dengan 11.4% dari seluruh kasus kanker di seluruh dunia. Angka kematian mencapai 1.796.144 jiwa atau setara dengan 18% kasus kematian akibat kanker di seluruh dunia (Globocan, 2020).

Insidensi kanker paru di Indonesia berjumlah 34.783 kasus baru dan 20.920 kasus kematian akibat kanker paru. Data ini menetapkan kanker paru sebagai urutan pertama penyebab kematian akibat kanker di Indonesia (Globocan, 2020).

Tingginya angka kejadian kanker paru dihubungkan dengan kebiasaan merokok sehingga dianggap sebagai faktor risiko kanker paru yang utama. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Herlina, Ramalia dan Dewi (2014) di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru dengan 33 responden yang berjudul “Hubungan Riwayat Merokok dengan Stadium Ca Paru”, ditemukan bahwa kriteria merokok sangat mempengaruhi terjadinya penyakit Ca paru dan stadiumnya. Semakin banyak dan lama seseorang merokok, maka akan semakin tinggi stadium yang akan ditemukan pada pasien (Herlina, Rahmalia and Dewi, 2014). Faktor risiko kanker paru lainnya ialah paparan radiasi, paparan bahan kimia karsinogenik, riwayat kanker paru pada pasien atau keluarga pasien, dan riwayat penyakit paru (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017).

2.1.3 Patogenesis

Secara umum, karsinogenesis dapat dibagi menjadi empat tahap, yaitu *tumor initiation*, *tumor promotion*, *malignant conversion* dan *tumor progression*. Faktor lingkungan seperti paparan kronis zat karsinogenik dari luar tubuh, berperan penting dalam proses ini. Selain itu faktor genetik juga memainkan peran

dalam karsinogenesis. Penelitian epidemiologi menemukan bahwa individu yang memiliki kelainan genetik seperti mutasi pada gen retinoblastoma, gen p-53, atau EGFR memiliki kerentanan terhadap kanker paru meskipun tanpa paparan faktor lingkungan.

Kerusakan genetik pada sel normal secara *irreversible* menyebabkan terjadinya *tumor initiation*. Selama proses sintesis DNA, karsinogen dapat menyebabkan perubahan pada struktur DNA yang akan menyebabkan mutasi. Perubahan struktur DNA ini akan mengaktivasi gen proto-onkogen atau gen tumor suppressor. Selanjutnya, tahapan *tumor promotion* yang merupakan proliferasi awal dari sel tertentu yang telah terinisiasi sebelumnya. Jika sel semakin sering membelah, maka akan meningkatkan kemungkinan terjadinya mutasi yang semakin besar dan terakumulasi menjadi sel-sel ganas yang disebut lesi preneoplastik.

Malignant conversion adalah kerusakan genetik yang terus berlanjut sehingga menyebabkan lesi preneoplastik berubah menjadi ganas. Sel lesi preneoplastik berubah menjadi kelompok sel yang memiliki fenotip ganas. Biasanya proses ini di mediasi melalui aktivasi gen proto-onkogen maupun inaktivasi gen tumor suppressor yang berlebihan dan tidak terkendali.

Tahap terakhir yaitu *tumor progression*, yang menunjukkan bawa seiring berjalannya waktu sel-sel tersebut berfenotip ganas dan memiliki kecenderungan untuk lebih agresif (Wulandari, 2022).

2.1.4 Deteksi Dini pada Kelompok Risiko Tinggi

Belum ditemukan metode deteksi dini yang sesuai untuk kanker paru hingga saat ini. Namun bagi pasien yang tergolong ke dalam kelompok pasien risiko tinggi, dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang mendukung kecurigaan adanya keganasan pada paru-paru dapat dilakukan pemeriksaan *low-dose* CT Scan yang dilakukan setiap tahun selama 3 tahun.

Kelompok pasien dengan risiko tinggi yaitu, pasien usia > 40 tahun dengan riwayat merokok ≥ 30 tahun dan berhenti merokok dalam kurun waktu 15 tahun sebelum pemeriksaan, atau pasien ≥ 50 tahun dengan riwayat merokok ≥ 20 tahun dan adanya minimal satu faktor risiko lainnya.

Bagi pasien yang tidak memenuhi kriteria kelompok risiko tinggi dan pasien yang tidak dapat menjalani pengobatan kanker paru akibat keterbatasan biaya dan kondisi kesehatan yang tidak memungkinkan, tidak direkomendasikan melakukan pemeriksaan *low dose* CT Scan (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Kanker paru tidak memiliki gejala yang khas. Tetapi batuk, sesak napas, atau nyeri dada yang lama atau tidak sembuh dengan pengobatan biasa sebaiknya ditindaklanjuti untuk prosedur diagnosis kanker paru.

Gejala lain seperti efusi pleura, efusi perikard, sindrom vena kava superior, disfagia, sindrom Pancoast dan paralisis diafragma berkaitan dengan pertumbuhan regional. Gejala klinis sistemik yang biasa menyertai yaitu penurunan berat badan secara drastis, nafsu makan menurun dan demam yang hilang timbul. Ditemukan pula massa yang bervariasi tergantung pada letak, ukuran dan penyebaran kanker pada pemeriksaan fisik (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017).

2.1.6 Diagnostik

a. Anamnesis

Batuk lama, batuk berdarah, sesak nafas, nyeri dada, suara serak, sulit/nyeri menelan yang tidak merespons dengan pengobatan atau penurunan berat badan dalam waktu singkat, nafsu makan menurun, demam hilang timbul, sakit kepala, nyeri di tulang atau parese, dan pembengkakan, atau ditemukan benjolan di leher, aksila atau dinding dada

b. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik mencakup tampilan umum penderita yang menurun, penemuan abnormal terutama pada pemeriksaan fisik paru (suara napas yang abnormal), benjolan superfisial pada leher, ketiak atau dinding dada, tanda pembesaran hepar atau tanda asites, nyeri ketok di tulang

c. Pemeriksaan Pencitraan

1. Foto toraks AP/lateral merupakan pemeriksaan awal untuk menilai pasien dengan kecurigaan terkena kanker paru. Berdasarkan hasil pemeriksaan ini, lokasi lesi dan tindakan selanjutnya termasuk prosedur diagnosis penunjang dan penanganan dapat ditentukan. Jika pada foto toraks ditemukan lesi yang dicurigai sebagai keganasan, maka pemeriksaan CT scan toraks wajib dilakukan untuk mengevaluasi lesi tersebut.
2. CT scan toraks dengan kontras merupakan pemeriksaan yang penting untuk mendiagnosa dan menentukan stadium penyakit, dan menentukan segmen paru yang terlibat secara tepat. CT scan toraks dapat diperluas hingga kelenjar adrenal untuk menilai kemungkinan metastasis hingga regio tersebut.
3. CT scan kepala / MRI kepala dengan kontras diindikasikan bila penderita mengeluh nyeri kepala hebat untuk menilai kemungkinan adanya metastasis ke otak.
4. USG abdomen dilakukan kecuali pada stadium IV.
5. Bone scan dilakukan untuk mendeteksi metastasis ke tulang-tulang. Bone survei dilakukan jika fasilitas bone scan tidak ada (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017).

d. Pemeriksaan Laboratorium

Darah rutin: Hemoglobin, leukosit, trombosit, fungsi hati, fungsi ginjal (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017).

2.1.7 Klasifikasi dan Stadium

2.1.7.1 Klasifikasi

Secara garis besar, kanker paru diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dan Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil (KPKSK).

1. Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK), merupakan jenis kanker paru yang paling banyak terjadi, sekitar 80-85% dari semua kanker paru. Berdasarkan jenis sel yang ditemukan dalam tumor, KPKBSK memiliki tiga jenis utama:
 - a. Adenokarsinoma, dimulai dari sel yang biasa mensekresikan mukus. Penyakit ini biasanya ditemukan pada bagian luar paru-paru dan bisa dideteksi sebelum menyebar.
 - b. Karsinoma sel skuamosa, dimulai pada sel skuamosa yaitu sel datar yang melapisi bagian dalam saluran udara di paru-paru. Penyakit ini cenderung ditemukan di bagian tengah paru-paru dekat bronkus.

c. Karsinoma sel besar (*undifferentiated*), merupakan karsinoma yang dapat muncul di bagian manapun dari paru-paru. Penyakit ini cenderung menyebar dengan cepat sehingga sulit untuk diobati. Subtipe karsinoma sel besar yang dikenal sebagai Large Cellneuroendocrine Carcinoma (LCNEC) adalah kanker yang tumbuh dengan cepat dan mirip dengan KPKSK.

2. Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil (KPKSK) terjadi sekitar 10-15% dari seluruh kanker paru. Kanker paru jenis ini cenderung tumbuh dan menyebar lebih cepat dibandingkan dengan KPKBSK. Pada kebanyakan orang dengan KPKSK, kanker telah menyebar hingga ke luar paru-paru ketika didiagnosis (Lukeman, 2015).

2.1.7.2 Penentuan Stadium

Berdasarkan Sistem TNM dari *American Joint*

Committee on Cancer versi 7 tahun 2010 untuk kanker paru (ICD-10 C33-34) adalah sebagai berikut:

Tumor Primer (T)

Tx	Tumor primer tidak dapat ditentukan dengan hasil radiologi dan bronkoskopi tetapi sitologi sputum atau bilasan bronkus positif (ditemukan sel ganas)
----	--

T0	Tidak tampak lesi atau tumor primer
Tis	Carcinoma in situ
T1	Ukuran terbesar tumor primer <3 cm tanpa lesi invasi intra bronkus yang sampai ke proksimal bronkus lobaris
T1a	Ukuran tumor primer <2 cm
T1b	Ukuran tumor primer >2 cm tetapi <3 cm
T2	Ukuran terbesar tumor primer >3 cm tetapi <7 cm, invasi intrabronkus dengan jarak lesi >2 cm dari distal karina, berhubungan dengan atelectasis atau pneumonitis obstruktif pada daerah hilus atau invasi ke pleura visera
T2a	Ukuran tumor primer >3 cm tetapi < 5 cm
T2b	Ukuran tumor primer >5 cm tetapi <7 cm
T3	Ukuran tumor primer >7 cm atau tumor menginvasi dinding dada termasuk sulkus superior, diafragma, nervus phrenikus, menempel pleura mediastinum, pericardium. Lesi intrabronkus <2 cm distal karina tanpa keterlibatan karina. Berhubungan dengan atelectasis atau pneumonitis obstruktif di paru. Lebih dari satu nodul dalam satu lobus yang sama dengan tumor primer
T4	Ukuran tumor primer sembarang tetapi tela melibatkan atau invasi ke mediastinum, trakea, jantung, pembuluh darah besar, karina, nervus laring, esophagus, vertebral body. Lebih dari satu nodul berbeda lobus pada sisi yang sama dengan tumor (ipsilateral).

Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)

Nx	Metastasis ke KGB mediastinum sulit dinilai dari gambaran radiologi
N0	Tidak ditemukan metastasis ke KGB
N1	Metastasis ke KGB peribronkus (#10), hilus (#10), intrapulmonary (#10) ipsilateral
N2	Metastasis ke KGB mediastinum (#2) ipsilateral dan atau subkarina (#7)
N3	Metastasis ke KGB eribronkial, hilus, intrapulmoner, mediastinum kontralateral dan atau KGB supraklavikula

Metastasis (M)

Mx	Metastasis sulit dinilai dari gambaran radiologi
M0	Tidak ditemukan metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh
M1a	Metastasis ke paru kontralateral, nodul di pleura, efusi pleura ganas, efusi pericardium
M1b	Metastasis jauh ke organ lain (otak, jantung, hepar, atau KGB leher, aksila, suprarenal, dll).

(Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017)

Tabel 2.1 Pengelompokan Stadium Kanker Paru

Stadium	Tumor (T)	Nodul (N)	Metastase (M)
Stadium 0	T1a	N0	M0
Stadium IA	T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a	N1	M0
	T1b		
	T2a		
Stadium IIIB	T2b	N1	M0
	T3 (>7cm)	N0	
Stadium IIIA	T1a	N2	M0
	T2a	N2	
	T2b	N2	
	T3	N1	
	T4	N0	
Stadium IIIB	T4	N2	M0
Stadium IV A	T apa saja	N apa saja	M1a
Stadium IV B	T apa saja	N apa saja	M1b

Sumber: Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017

2.1.8 Penatalaksanaan

Manajemen standar untuk mengatasi kanker paru stadium I sampai III adalah bedah, kemoterapi dan radiasi. Kemoterapi, baik

kemoterapi konvensional maupun kemoterapi target dan imunosupresi menjadi tatalaksana pilihan untuk stadium IV.

Agen kemoterapi sitotoksik terutama bekerja saat sintesis DNA. Agen lainnya seperti alkaloid vinka dan taksan, menghambat pembentukan spindle mitosis dalam fase mitosis dalam siklus sel. Sebagian besar agen berinteraksi dengan DNA atau prekursornya, menghambat sintesis dari material genetik dan menyebabkan kerusakan luas DNA baik pada sel normal maupun ganas. Senyawa sitotoksik tidak hanya membunuh sel target, tetapi juga sel-sel normal tubuh.

Darah rentan terhadap stres oksidatif dan merupakan salah satu yang paling terpengaruh oleh kemoterapi. Mielotoksisitas adalah efek merugikan dari senyawa toksik terhadap organ pembentuk darah, menyebabkan netropenia, trombositopenia dan anemia (Febriani and Rahmawati, 2019).

2.1.9 Diagnosis Banding

Beberapa diagnosis banding dari kanker paru antara lain:

- I. Tumor mediastinum
- II. Metastasis tumor di paru
- III. Tuberculoma (Kemenkes, 2017).

2.2 Limfosit

2.2.1 Definisi

Limfosit merupakan tipe sel predominan pada sistem imun adaptif yang berperan dalam reaksi imun melalui kemampuannya untuk berinteraksi secara spesifik dengan antigen. Limfosit terbagi atas dua jenis:

a. Limfosit T

Limfosit T berasal dari sumsum tulang kemudian bermigrasi ke timus untuk pematangan, seleksi dan selanjutnya didistribusikan ke perifer.

Berdasarkan fungsinya, sel T dibagi menjadi:

1. Sel T *cytotoxic* (Tc) $CD8^+$ membunuh sel targetnya dengan melepaskan sitotoksik ke dalam sel target.
2. Sel T *helper* (Th) $CD4^+$ memiliki fungsi mengaktifkan sel imun lain, melepaskan sitokin dan membantu sel B memproduksi antibodi, membantu membentuk, mengaktifkan dan mengatur respon imun adaptif.
3. Sel T *regulatory* berperan untuk mengeliminasi mikroorganisme asing, mencegah sel imun untuk bereaksi dan memberikan respon terhadap sel-selnya sendiri.

b. Limfosit B

Limfosit B diproduksi pada hati janin dan pada minggu ke 12-16 akan ditransfer ke sumsum tulang. Limfosit B diproduksi sepanjang hidup manusia walaupun jumlahnya menurun seiring pertambahan usia. Perkembangan sel B dimulai di sumsum tulang dan berlanjut di limfa hingga pematangan akhir (Darwin, Elvira and Elfi, 2021).

2.2.2 Nilai Normal

Nilai normal limfosit pada orang dewasa yaitu 1.000 – 4.800/mm³ (DerSarkissian, 2023).

2.2.3 Implikasi Klinik

- a. Limfositosis dapat terjadi pada penyakit virus, penyakit bakteri dan gangguan hormonal.
- b. Limfopenia dapat terjadi pada penyakit hodgkin, luka bakar dan trauma.
- c. Virosites (limfosit stres, sel tipe Downy, limfosit atipikal) adalah tipe sel yang dapat muncul pada infeksi jamur, virus dan paratoksoid, setelah transfusi darah dan respon terhadap stres.
- d. Perubahan bentuk limfosit dapat digunakan untuk mengukur histokompatibilitas.

- e. Jumlah absolut limfosit < 1000 menunjukkan anergi (Herawati et al., 2011).

2.2.4 Faktor Pengganggu

- a. Limfositosis pada pediatri merupakan kondisi fisiologis pada bayi baru lahir yang meliputi peningkatan sel darah putih dan limfosit yang nampak tidak normal yang dapat keliru dengan keganasan sel.
- b. Olahraga, stres emosional dan menstruasi dapat menyebabkan limfositosis (Herawati et al., 2011).

2.2.5 Hal yang Harus Diwaspadai

Penurunan limfosit $< 500/\text{mm}^3$ menunjukkan pasien dalam bahaya dan rentan terhadap infeksi, khususnya infeksi virus. Harus dilakukan tindakan untuk melindungi pasien dari infeksi (Herawati et al., 2011).

2.2.6 Fungsi Limfosit

Limfosit memiliki peran mendasar dalam sistem imunitas tubuh karena pengaruhnya terhadap respons imun, seperti mikroorganisme infeksius dan benda asing lainnya. Limfosit berperan dalam sistem imunitas spesifik untuk melindungi tubuh dari mikroorganisme serta tumor (misalnya myeloma multipel) dan menyebabkan *graft rejection* (penolakan jaringan setelah transplantasi organ) (Prakoeswa, 2020).

2.2.7 Peran Limfosit pada Kanker Paru

a. Limfosit B

Sel limfosit B dapat meningkatkan kekebalan anti tumor melalui penyediaan antigen ke sel limfosit T CD4⁺ dan CD8⁺. Selain itu, sel limfosit B juga melepaskan sitokin untuk merangsang kekebalan anti tumor.

b. Limfosit T

Alexander et al., Gu, & Urban, (dalam Tyastuti, Sutarno and Kusmardi, 2006) menerangkan bahwa Limfosit T yang aktif mampu menghasilkan TNF- α yang berfungsi menekan pertumbuhan sel tumor, meningkatkan pertumbuhan dan ekspresi IL-2R serta menstimulasi produksi IFN- γ yang juga berperan menghambat pertumbuhan sel tumor. Meningkatnya proliferasi limfosit T menyebabkan peningkatan jumlah TNF- α sehingga pertumbuhan sel tumor semakin mudah ditekan.

2.3 Trombosit

2.3.1 Definisi

Trombosit adalah sel darah yang tidak memiliki inti dengan ukuran diameter 1-4 μ m dan volumenya 7-8 μ l. Trombosit berasal dari fragmentasi sitoplasma megakariosit dan memiliki peran penting dalam hemostasis (Yulianingsih Anwar and Nurhamsiah, 2018).

2.3.2 Nilai Normal

Jumlah trombosit normal dalam darah adalah 150.000 – 450.000/uL (Stibis, 2020).

2.3.3 Implikasi Klinik

- a. Trombositosis berhubungan dengan kanker, splenektomi, polisitemia vera, trauma, sirosis, myelogeneous, stress dan arthritis rheumatoid.
- b. Trombositopenia berhubungan dengan idiopatik trombositopenia purpura (ITP), anemia hemolitik, aplastik, dan pernicious. Leukimia, multiple myeloma dan multiple dysplasia syndrome.
- c. Obat seperti heparin, kinin, antineoplastik, penisilin, asam valproate dapat menyebabkan trombositopenia.
- d. Penurunan trombosit < 20.000 berkaitan dengan perdarahan spontan dalam jangka waktu yang lama, peningkatan waktu perdarahan petekial/ekimosis.
- e. Aspirin dan AINS lebih mempengaruhi fungsi platelet daripada jumlah platelet (Herawati et al., 2011).

2.3.4 Faktor Pengganggu

- a. Jumlah platelet umumnya meningkat pada dataran tinggi, setelah olahraga atau dalam kondisi tenang, dan dalam musim dingin.

- b. Nilai platelet umumnya menurun sebelum menstruasi dan selama kehamilan.
- c. *Clumping platelet* dapat menurunkan nilai platelet.
- d. Kontrasepsi oral menyebabkan sedikit peningkatan (Herawati et al., 2011).

2.3.5 Hal yang Harus Diwaspadai

- a. Pada 50% pasien yang mengalami peningkatan platelet ditemukan keganasan.
- b. Pada pasien yang mengalami peningkatan jumlah platelet yang ekstrim ($>1000 \times 10^3/\text{mm}^3$) akibat gangguan myeloproliferatif, lakukan penilaian penyebab abnormalnya fungsi platelet.
- c. Nilai kritis: penurunan platelet hingga $<20 \times 10^3/\text{mm}^3$ terkait dengan kecenderungan pendarahan spontan, perpanjangan waktu perdarahan, peteki dan ekimosis.
- d. Jumlah platelet $>50 \times 10^3/\text{mm}^3$ tidak secara umum terkait dengan pendarahan spontan (Herawati et al., 2011).

2.3.6 Fungsi Trombosit

- a. Hemostasis

Trombosit yang bersirkulasi di dalam darah merupakan mediator penting yang memicu jalur mekanisme kaskade koagulasi. Ketika terjadi kerusakan pada pembuluh darah, trombosit akan mendorong terjadinya hemostasis primer

melalui tiga proses utama yaitu adhesi, aktivasi dan agregasi (Periayah, Halim and Saad, 2017).

b. Regulasi tonus pembuluh darah

Trombosit memiliki transporter serotonin (SERT) yang dapat berikatan dengan serotonin (5-hydroxyriptamine) dalam plasma. Trombosit sebagai reservoir utama bagi serotonin yang bersirkulasi akan menyimpan serotonin dalam butiran padat dan dilepaskan saat terjadi aktivasi. Pada jaringan perifer, serotonin terlibat dalam berbagai fungsi termasuk regulasi tonus pembuluh darah (Rieder *et al.*, 2021).

c. Inflamasi

Dalam beberapa kondisi inflamasi tertentu, trombosit berinteraksi langsung dengan leukosit yang bersirkulasi dengan mengubah ekspresi permukaan P-selectin atau CD40. Trombosit P-selektin dan CD40 masing-masing dikenali oleh leukosit PSGL1 dan CD154, yang mengarah pada pembentukan agregat trombosit-leukosit. Trombosit membentuk agregat ini terutama dengan monosit atau neutrofil yang bersirkulasi, sehingga berkontribusi terhadap respon imun (Kiehn and Car, 2017).

d. Pertahanan inang

Trombosit memiliki peran antimikroba dengan menghilangkan atau mengurangi patogen melalui beberapa jalur. Jalur tidak langsung terjadi akibat aktivasi endotel

vaskuler dan/atau leukosit darah oleh trombosit, yang dimediasi oleh berbagai reseptor atau zat plasma untuk mengaktifkan efek penetralan bakteri.

Sedangkan jalur langsung interaksi trombosit dengan bakteri dimediasi oleh TLR4 tanpa keterlibatan zat plasma dapat merangsang proses fagositosis dan kematian intraseluler bakteri (Tokarz-Deptuła *et al.*, 2021).

e. Perkembangan tumor

Beberapa ahli telah melaporkan keterlibatan trombosit dalam mendukung terjadinya metastasis tumor. Salah satu mekanismenya ialah membantu pelepasan kekebalan sel tumor dengan cara menginduksi sel tumor untuk mengekspresikan ligan yang dapat berikatan dengan NKG2D sehingga melindungi epitope yang dikenali sel NK pada permukaan sel tumor (Bian *et al.*, 2022).

2.3.7 Peran Trombosit pada Kanker Paru

Sel kanker dapat mengaktifkan trombosit dan sistem koagulasi melalui interaksi langsung dalam aliran darah maupun tidak langsung melalui mikrovesikel atau faktor yang disekresikan dan sitokin. Kemampuan sel kanker untuk mengaktifkan trombosit dan sistem koagulasi ikut bertanggung jawab atas keadaan protrombotik pasien kanker. Beberapa faktor yang disekresikan yaitu:

- a. Platelet Adenosine Diphosphate, dilepaskan setelah aktivasi trombosit. Trombosit mengekspresikan reseptor G-coupled receptors, P2Y1 dan P2Y12.
- b. Trombin, merupakan aktivator trombosit yang paling ampuh. Melalui aktivitas proteolitik, thrombin dapat membelah reseptor PAR trombosit PAR1 dan PAR4 yang menyebabkan aktivasi dan agregasi trombosit.
- c. Tromboksan A2, dalam sebuah penelitian menunjukkan TXA2 yang dilepaskan oleh sel tumor berperan dalam agregasi trombosit dan metastasis kanker.
- d. CD40/CD40L, berinteraksi dengan trombosit menginduksi aktivasi dan agregasi trombosit (Plantureux et al., 2018).

2.4 Rasio Trombosit Limfosit

Rasio trombosit limfosit (RTL) merupakan salah satu biomarker serum yang mudah diperoleh dan dapat menunjukkan nilai prognostik kanker paru. (H. Wang *et al.*, 2022). Rasio trombosit limfosit merupakan hasil pembagian nilai trombosit absolut terhadap nilai limfosit absolut. Nilai cut-off rasio trombosit limfosit adalah 180 (sensitivitas 77% dan spesifisitas 44%) (Simadibrata et al., 2022).

Penelitian mengenai peran rasio trombosit limfosit pada kanker terus berkembang dan beberapa studi telah dilakukan untuk mengevaluasi hubungannya dengan prognosis dan respon terhadap pengobatan. Nilai rasio trombosit limfosit yang rendah pada pasien kanker paru karsinoma bukan sel

kecil dalam penelitian yang dilakukan oleh Song *et al* menunjukkan *progression-free survival* dan *overall survival* yang lebih panjang (Song *et al.*, 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Cuello-Lopez *et al* menunjukkan bahwa rasio trombosit limfosit yang rendah (PLR <150) pada pasien kanker setelah mendapatkan pengobatan kemoterapi neoadjuvant mencapai respon patologis yang lebih tinggi (Cuello-López *et al.*, 2018).