

HASIL PENELITIAN

HUBUNGAN ANTARA INDEKS TROMBOSIT

DAN STADIUM PASIEN KANKER KOLOREKTAL

DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO

CITRA ARYANTI

C02822204



PROGRAM STUDI SUBSPESIALIS BEDAH DIGESTIF

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



**HUBUNGAN ANTARA INDEKS TROMBOSIT
DAN STADIUM PASIEN KANKER KOLOREKTAL
DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Subspesialis

Program Studi Subspesialis Bedah Digestif

Disusun oleh

CITRA ARYANTI

C02822204

kepada

**PROGRAM STUDI SUBSPESIALIS BEDAH DIGESTIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2024



TESIS

HUBUNGAN ANTARA INDEKS TROMBOSIT DENGAN STADIUM PASIEN
KANKER KOLOREKTAL DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO

Disusun dan diajukan oleh:

CITRA ARYANTI
NIM: C028222004

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan DokterSub Spesialis Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 26 Juli 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Ronald Erasip Lusikody, Sp.B, Subsp. BD(K)
NIP. 196304241991031003

Pembimbing Pendamping



dr. Samuel Sampetoding, Sp.B, Subsp. BD(K), MARS
NIP. 196601081998031001

Ketua Program Studi
Subspesialis Ilmu Bedah



Prof. Dr. dr. Warsinggih, Sp.B, Subsp. BD(K), M. Kes
NIP. 196304241991031003

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK, FINASIM
NIP. 196601081998031001



**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Citra Aryanti

Nomor Mahasiswa : C028222004

Program Studi : Subspesialis Ilmu Bedah (Sp2) Peminatan Bedah Digestif

Dengan ini menyatakan bahwa, tesis berjudul "**HUBUNGAN ANTARA INDEKS TROMBOSIT DAN STADIUM PASIEN KANKER KOLOREKTAL DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Ronald Erasio Lusikooy, Sp.B, Subsp.BD(K); dr. Samuel Sampetoding, Sp.B, Subsp.BD(K); Dr. dr. Sachraswaty R. Laididing, Sp.BP-RE(K)). Karya ilmiah ini belum diajukan atau tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 1 Agustus 2025

Yang menyatakan



Citra Aryanti



UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan syukur ke hadapan Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat-Nya hasil penelitian yang berjudul Hubungan Antara Indeks Trombosit dan Stadium Pasien Kanker Kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo 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. dr. Ronald Erasio Lusikooy, Sp.B, Subsp.BD(K); dr. Samuel Sampetoding, Sp.B, Subsp.BD(K), MARS; dan Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, SpB, SpBP-RE(KKF).
2. Penguji tesis, Dr. dr. Warsinggih, Sp.B, Subsp.BD(K), M.Kes dan dr. Erwin Syarifuddin, Sp.B, Subsp.BD(K).
3. Koordinator Peminatan Subspesialis Bedah Digestif, dr. Julianus Aboyaman Uwuratuw, Sp.B, Subsp.BD(K).
4. Guru penulis di Bedah Digestif FK UNHAS, Dr. dr. Ibrahim Labeda, Sp.B, Subsp.BD(K); alm. dr. Mappincara, Sp.B, Subsp.BD(K); dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, Subsp.BD(K); dan dr. Arham Arsyad, Sp.B, Subsp.BD(K).
5. 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, 23 Juli 2024

Citra Aryanti



ABSTRAK

CITRA ARYANTI. **HUBUNGAN ANTARA INDEKS TROMBOSIT DAN PASIEN STADIUM KANKER KOLOREKTAL DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO** (dibimbing oleh Ronald E. Lusikooy, Samuel Sampetoding, Sachraswaty R. Laididing)

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara indeks trombosit dan stadium pasien kanker kolorektal dan melakukan pengembangan nomogram serta aplikasi.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian cross sectional pada 369 subjek dengan kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo. Parameter dalam penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, lokasi tumor, indeks trombosit (hitung trombosit (PC), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), platelekrit, dan rasio mean platelet volume-hitung trombosit. Data ditabulasi dan dianalisis statistik dengan menggunakan SPSS 25, Matlab, dan Streamlit. Rancangan model prediksi dilakukan dengan algoritma machine learning pada program Matlab. Aplikasi dirancang pada program Streamlit dengan model yang tersimpan dalam bentuk pickle.

Hasil: Sebanyak 369 pasien kanker kolorektal yang berkunjung ke Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo pada tahun 2023. Hasil penelitian ini menunjukkan peningkatan hitung trombosit (PC), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), platelekrit, dan rasio mean platelet volume-hitung trombosit memiliki hubungan yang signifikan dengan peningkatan stadium kanker kolorektal. Rancangan model prediksi machine learning ditunjukkan paling baik dengan metode Supported Vector Machine (SVM) (82,9%), dilanjutkan dengan KNN (82,7%), Neural Network (81,5%), Naive Bayes (80,5%), dan paling buruk dengan regresi logistik (51,5%). Model kemudian dideploy menjadi aplikasi portabel dengan Streamlit dengan nilai validasi internal 79,2% dan validasi eksternal 89,2%.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan indeks trombosit dengan peningkatan stadium kanker kolorektal. Model prediktor stadium kanker kolorektal berbasis indeks trombosit dapat memfasilitasi individualisasi proses pengambilan keputusan klinis.

Kata kunci: indeks, trombosit, prediktor, kanker kolorektal, machine learning



ABSTRACT

CITRA ARYANTI. THE RELATIONSHIP BETWEEN PLATELET INDEX AND COLORECTAL CANCER STAGE IN DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO GENERAL HOSPITAL (supervised by Ronald E. Lusikooy, Samuel Sampetoding, Sachraswaty R. Laidinding)

Aims: To determine the relationship between platelet index and colorectal cancer stage and to develop a nomogram along with its application.

Methods: This was a cross-sectional study in subjects with colorectal cancer at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital. The parameters in this study were age, gender, tumor location, platelet index (platelet count (PC), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), plateletcrit, and mean platelet volume-to-platelet count ratio. Data were tabulated and statistically analyzed using SPSS 25, Matlab, and Streamlit. Predictive models were designed using a machine learning algorithm in Matlab. The application was designed in Streamlit, with the model stored in pickle format.

Results: A total of 369 colorectal cancer patients visiting Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital in 2023 were included. The results of this study indicate that increasing platelet count (PC), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), platelet leukocyte count (PLC), and mean platelet volume-to-platelet count ratio were significantly associated with increasing colorectal cancer stage. The best machine learning prediction model design was performed using the Supported Vector Machine (SVM) method (82.9%), followed by KNN (82.7%), Neural Network (81.5%), and Naive The best performance was achieved with Bayesian regression (80.5%), and the worst with logistic regression (51.5%). The model was then deployed as a portable application using Streamlit, with an internal validation score of 79.2% and an external validation score of 89.2%.

Conclusion: There is a significant association between increasing platelet index and increasing colorectal cancer stage. A platelet index-based colorectal cancer stage prediction model can facilitate individualized clinical decision-making.

Keywords: index, platelet, predictor, colorectal cancer, machine learning



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PRASYARAT	ii
HALAMAN PENGESAHAN TESIS	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	1
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kanker Kolorektal	7
2.2 Stadium Kanker Kolorektal	8
2.3 Trombosit.....	12
2.3.1 Struktur Trombosit	12
2.3.2 Fungsi Trombosit	13
2.3.3 Peran Fisiologis Trombosit	13
2.3.4 Peran Trombosit dalam Karsinogenesis	15
2.4 Indeks Trombosit	17
2.4.1 Hitung Trombosit	18
2.4.2 <i>Mean Platelet Volume</i>	19
2.4.3 <i>Platelet Distribution Width</i>	20
2.4.4 Plateletkrit	21
2.4.5 Rasio MPV dan PC	21
2.5 Hubungan antara Sel Kanker dan Trombosit	22
2.5.1 Mekanisme Sel Kanker dalam Memicu Trombositosis	22
2.5.2 Promosi Karsinogenesis akibat Trombositosis	24
2.5.3 Penelitian Trombositosis pada Kasus Kanker Secara Umum	32
2.6 Hubungan Indeks Trombosit dengan Stadium Kanker Kolorektal ..	33
2.6.1 Hubungan Hitung Trombosit dengan Stadium Kanker Kolorektal	34
2.6.2 Hubungan MPV dengan Stadium Kanker Kolorektal	36
2.6.3 Hubungan PDW dengan Stadium Kanker Kolorektal	37
2.6.4 Hubungan PCT dengan Stadium Kanker Kolorektal	37
2.6.5 Hubungan Rasio MPV/PC dengan Stadium Kanker Kolorektal	38
ERANGKA BERPIKIR, KONSEP, DAN HIPOTESIS PENELITIAN	39
1 Kerangka Berpikir	39
2 Kerangka Teori	40
3 Konsep Penelitian	43
4 Hipotesis	41



BAB 4 METODE PENELITIAN	42
4.1 Rancangan Penelitian	43
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	43
4.3 Penentuan Sumber Data	43
4.3.1 Populasi Penelitian	43
4.3.2 Sampel Penelitian	43
4.3.3 Besar Sampel	44
4.3.4 Teknik Pengambilan Sampel	45
4.4 Variabel Penelitian	45
4.4.1 Identifikasi Variabel	45
4.4.2 Definisi Operasional	45
4.5 Alur Penelitian	45
4.5 Analisis Statistik	50
BAB 5 HASIL PENELITIAN	52
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	52
5.2 Hubungan antara hitung trombosit (PC) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo	53
5.3 Hubungan antara <i>mean platelet volume</i> (MPV) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo	54
5.4 Hubungan antara <i>platelet distribution width</i> (PDW) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo	55
5.5 Hubungan antara <i>plateletcrit</i> (PCT) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo	55
5.6 Hubungan antara rasio MPV/PC dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Uum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo	55
5.7 Rancangan <i>machine learning-based</i> skoring prediktor stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo	56
BAB 6 PEMBAHASAN	59
6.1 Hubungan PC dengan stadium kanker kolorektal	59
6.2 Hubungan MPV dengan stadium kanker kolorektal	60
6.3 Hubungan PDW dengan stadium kanker kolorektal	61
6.4 Hubungan PCT dengan stadium kanker kolorektal	61
6.5 Hubungan rasio MPV/PC dengan stadium kanker kolorektal	61
6.6. Model prediksi stadium kanker kolorektal berbasis indeks Trombosit.....	62
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	64
7.1 Simpulan.....	64
7.2 Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65



DAFTAR GAMBAR

Nomor Urut	Halaman
1. Sejarah Stadium TNM AJCC	22
2. Mekanisme sel tumor dalam aktivasi dan agregasi trombosit	23
3. Interaksi trombosit dan sel tumor	25
4. Regulasi EMT pada berbagai tingkat molekular	31
5. Kerangka Teori.....	40
6. Konsep Penelitian	43
7. Alur penelitian	46



DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Stadium TNM Kanker Kolorektal AJCC versi 8 tahun 2017	12
2. Komponen trombosit dan perannya dalam karsinogenesis.....	17
3. Perhitungan besar sampel	44



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Penjelasan
AJCC	<i>American Joint Cancer Committee</i>
ASR	<i>Age Standardized Rate</i>
CRC	<i>Colorectal Cancer</i>
CSS	<i>Cancer-spesific survival</i>
DFS	<i>Disease-free Survival</i>
MPV	<i>Mean Platelet Volume</i>
PC	<i>Platelet Count</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PCT	<i>Platelecrit</i>
PDW	<i>Platelet Distribution Width</i>
TCIPA	<i>Tumor-cells induced platelet aggregation</i>
TNM	<i>Tumor Node Meatasis</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal (CRC) sampai saat ini masih memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Kasus CRC berada di urutan ketiga kasus terbanyak yang diderita pria dengan persentase 10,0% dan yang kedua terbanyak pada wanita dengan persentase 9,2% dari seluruh penderita kanker di seluruh dunia. Hampir 55 % kasus CRC terjadi di negara maju dengan budaya barat (Rawla et al., 2019). Ada variasi geografis dalam insidensi kanker kolorektal di seluruh dunia dimana insidensi tertinggi diperkirakan berada di Australia dan Selandia Baru dengan *Age Standardized Rate* (ASR) 44,8 pada pria dan 32,2 pada wanita per 100.000. Tingkat kematian pasien CRC tertinggi diperkirakan di Eropa Tengah dan Timur dengan ASR 20,3 per 100.000 untuk laki-laki dan 11,7 per 100.000 untuk perempuan. Tingkat kematian terendah terdapat di Afrika Barat dengan ASR 3,5 per 100.000 untuk laki-laki dan 3,0 per 100.000 untuk perempuan (Bray et al., 2018).

Menurut Data Globocan 2020, insidensi kanker kolorektal di Indonesia menduduki posisi keempat terbanyak (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). Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun keseluruhan untuk CRC adalah 36,5% (Arsyad et al., 2022).

Stadium kanker kolorektal, dalam hal ini paling dikenal secara internasional adalah sistem TNM AJCC menunjukkan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun yang menurun seiring dengan peningkatan yaitu: 75,6%; 42,1%; 26,5%; dan 11,3% masing-masing untuk stadium dari I sampai IV (Yang et al., 2022). Angka kematian yang tinggi sebagian besar disebabkan oleh keterlambatan deteksi, in kanker ketika sudah terjadi metastasis, sehingga secara signifikan ngi pilihan pengobatan yang efektif. Diperkirakan setidaknya 15%



kematian terkait kanker dalam waktu 5 tahun dapat dihindari dengan deteksi dini. Oleh karena itu, skrining dan deteksi dini kanker harus diprioritaskan, mencegah perkembangan kanker dengan menghilangkan lesi pra-kanker dan menghindari perkembangannya dengan pengobatan yang efektif pada lesi lokal (Smith and Oeffinger, 2020).

Lingkungan mikro tumor terbentuk dari kompleksitas matriks ekstraseluler, sitokin, faktor pertumbuhan, dan molekul adhesi, juga beragam komponen seluler seperti fibroblas, sel imun, adiposit, perisit, sel epitel, sel limfatik dan endotel, dan trombosit. Hubungan antara peningkatan jumlah trombosit dengan kanker makin diperhatikan sejak tahun 1872, ketika Leopold Riess memperhatikan peningkatan jumlah trombosit pada pasien dengan penyakit ganas (Buergy et al., 2012). Pada tahun 1865, dihipotesiskan adanya hubungan antara trombosit dan kanker oleh Trosseau yang kemudian dinamakan sindrom Trousseau (Varki, 2007). Belakangan, Billroth secara tidak sengaja menemukan hubungan potensial antara sel tumor dan trombosit selama otopsi. Ia mencatat bahwa metastasis tumor sering kali disertai dengan proses trombotik, di mana trombosit membungkus sel kanker berupa pelindung sel tumor. Billroth kemudian membuat pernyataan bahwa proses metastasis tumor berkaitan erat dengan trombosit.

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). Indeks trombosit adalah penanda biologis aktivasi trombosit dan prediktor ukuran, morfologi, dan kinetika proliferasi trombosit (Golebiewska and Poole, 2015). Indeks trombosit yang digunakan secara rutin meliputi hitung trombosit (PC), *mean platelet volume* (MPV), *platelet distribution width* (PDW), dan *plateletcrit* (PCT) (Zhang et al., 2014). Penelitian yang menilai trombositosis terjadi pada pasien dengan kanker solid telah dilakukan lebih dari 100 tahun lalu. Hampir 40% pasien dengan keganasan pada gastrointestinal, paru, payudara dan ovarium, dan prostat dijumpai jumlah trombosit lebih dari 400.000 mm^3 (Karagöz et al., 2010).

Sel kanker dan trombosit memiliki komunikasi dua arah yang kompleks. n antara trombotik dan kanker menunjukkan bahwa sel kanker dapat produksi, aktivasi, dan perubahan fungsi trombosit melalui berbagai jalur et al., 2015). Di sisi lain, trombosit dapat memainkan peran penting dalam ian, metastasis, dan pertahanan sel kanker (Dajani et al., 2009).



Pemahaman mengenai peran trombosit dalam karsinogenesis meliputi lima tahap utama yakni *tumor cell-induced platelet aggregation* (TCIPA), interaksi sel tumor dengan endotel, penghindaran sel tumor dari sistem imun, angiogenesis, dan transisi epitel-mesenkim (EMT) (Xu et al., 2018, Braun et al., 2021).

Indeks trombosit adalah kelompok parameter trombosit baik jumlah maupun ukuran yang terdiri dari hitung trombosit (PC), *mean platelet volume* (MPV), *platelet distribution width* (PDW), *platelecrit* (PCT). Ditambahkan dengan rasio MPV/PC, ditemukan indeks trombosit dapat digunakan untuk diagnosis dan prognosis berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru-paru, kanker payudara, kanker lambung, kanker pankreas, kanker laring dan kanker ovarium (Zhang et al., 2017, Oncel et al., 2015). Namun, variasi hasil penelitian menunjukkan data yang bertentangan mengenai peran indeks trombosit sebagai penanda diagnostik CRC (Liu et al., 2015).

Banyak meta-analisis telah dilakukan untuk mengeksplorasi peran prognostik peningkatan jumlah trombosit sebagai prediktor *overall survival* (OS), *disease-free survival* (DFS), dan *cancer-specific survival* (CSS) pada berbagai jenis kanker, seperti karsinoma hepatoseluler, karsinoma sel ginjal, kanker paru-paru, kanker lambung, juga kanker kolorektal. Meta-analisis Rao et al (2018) mencakup 9 studi kohort retrospektif yang melibatkan 3413 pasien dengan kanker kolorektal menunjukkan bahwa subjek dengan trombositosis memiliki OS dan DFS lebih pendek dibandingkan pasien dengan jumlah trombosit normal (Rao et al., 2018).

Penelitian mengenai hubungan klinikopatologi kanker kolorektal dan trombositosis masih terbatas. Kebanyakan penelitian mengambil data hubungan trombositosis dengan survival pasien kanker kolorektal. Adapun penelitian yang ada menggunakan *cut off* trombositosis yang bervariasi dari $300-450 \times 10^9/L$. Kemudahan informasi indeks trombosit yang diperoleh dari darah rutin membuat peneliti tertarik untuk menilai korelasi trombositosis dengan klinikopatologi kanker kolorektal.

Interaksi antara hitung trombosit dan kanker jelas bersifat timbal balik. Trombosit mempunyai efek stimulasi terhadap perkembangan kanker. Sementara itu, kanker yang sama, adanya karsinogenesis mempengaruhi berbagai sifat fisik dan fungsi trombosit. Tumor ganas telah terbukti meningkatkan jumlah dan fungsi trombosit untuk memicu perkembangan kanker (Lin et al., 2014).



Sebaliknya, trombosit secara langsung maupun tidak langsung mendukung perkembangan tumor dan metastasis (Goubran et al., 2013). Di sisi lain, proses inflamasi dan karsinogenesis dapat meningkatkan megakariopoiesis, di mana trombosit cenderung di temukan dalam bentuk yang lebih besar dan volume yang lebih tinggi. Trombosit yang lebih besar beragregasi lebih cepat dengan kolagen dan memiliki lebih banyak sekresi granul, lebih banyak reseptor glikoprotein Ib dan IIb/IIIa, dan terlebih lagi tingkat tromboksan A2 yang lebih tinggi (Detopoulou et al., 2023).

Hubungan hitung trombosit dengan stadium kanker kolorektal masih kontroversial. Beberapa penelitian menunjukkan trombositosis dapat membedakan kanker stadium awal dan akhir (III/IV), namun tidak bermakna pada stratifikasi kanker stadium awal (I/II) (Rao et al., 2018, Guo et al., 2014). Hubungan MPV dengan stadium kanker kolorektal kebanyakan ditemukan berhubungan positif (Włodarczyk et al., 2016), hanya saja Kopija dkk. (2020) tidak menemukan hubungan diantara keduanya (Copija et al., 2020). Beberapa peneliti berpendapat bahwa rasio MPV terhadap PC sebaiknya dimaknai sebagai rasio, bukan digunakan secara tunggal. Penelitian Wu et al. (2019) pada 186 subjek dengan kanker kolorektal menunjukkan nilai MPV/PC secara signifikan membedakan stadium TNM kanker kolorektal (Wu et al., 2019).

Penelitian retrospektif Zhang et al. (2023) di China pada 200 subjek dengan kanker kolorektal menunjukkan bahwa ada hubungan statistik yang bermakna antara rasio MPV/PC dengan stadium T dan N ($p=0,0007$ dan $p=0,0079$). Akan tetapi, rasio ini tidak bermakna untuk membedakan kanker kolorektal tanpa dan dengan metastasis ($p=0,4597$)

Indeks trombosit seperti PDW dan PCT masih kontroversial dan tidak konsisten. PDW tercatat meningkat pada kanker lambung dan kanker paru-paru. Sebaliknya, PDW ditemukan menurun pada kanker tiroid dan kanker payudara (Cui et al., 2017). Pada kanker kolorektal Li et al. (2019) menunjukkan bahwa nilai PC lebih tinggi secara signifikan pada pasien dengan stadium T lanjut tetapi tidak ada hubungan dengan stadium N dan M (Li et al., 2019).



nilai PCT bervariasi antara pasien dan subjek sehat dari berbagai jenis Ma et al. menetapkan bahwa nilai PCT lebih tinggi pada pasien dengan varium epitel jika dibandingkan dengan kontrol yang sehat (Ma et al., namun, Oncel et al. menemukan bahwa nilai PCT lebih rendah pada

kelompok pasien kanker paru-paru dibandingkan dengan kelompok kontrol (Oncel et al., 2015). Nilai PCT juga ditemukan makin tinggi seiring dengan peningkatan stadium pada kanker kolorektal (Zhu et al., 2018). Namun, Qian et al. (2019) menunjukkan bahwa PCT tidak berhubungan dengan stadium AJCC, bahkan bila TNM dinilai secara terpisah ($p=0.189$) (Qian et al., 2019).

Di Palembang, Syahriana et al. (2021) menunjukkan bahwa kadar trombosit ($484,1 \pm 185,1/\mu\text{L}$) lebih tinggi pada kelompok kanker kolorektal dengan metastasis dibandingkan kelompok non metastasis ($361,9 \pm 97,9/\mu\text{L}$) dengan nilai $p=0,013$. Kadar MPV ($8,9 \pm 0,7$ fl) dan PDW ($9,1 \pm 1,4\%$) lebih rendah pada kelompok kanker kolorektal dengan metastasis dibandingkan kelompok nonmetastasis (masing-masing $9,5 \pm 0,8$ fl dan $10,6 \pm 2,2\%$) dengan nilai $p=0,019$ dan $0,01$. Di Kota Makassar, belum ada penelitian yang meneliti tentang hubungan indeks trombosit dengan klinikopatologi kanker kolorektal.

Pemeriksaan hematologi rutin otomatis adalah salah satu tes yang paling sering dilakukan di laboratorium klinis. Biayanya yang relatif rendah, reproduktifitas yang tinggi, dan fleksibilitas menjadikannya cocok untuk kegunaan klinis. Indeks platelet didapatkan dari pemeriksaan hematologi rutin memungkinkan aplikasi praktis sebagai prediktor suatu penyakit yang non invasif dan tidak menimbulkan biaya tambahan. Hal tersebut yang memberikan latar belakang bagi peneliti untuk mengetahui hubungan antara indeks trombosit dengan stadium kanker kolorektal, agar dapat dikembangkan aplikasi dari model prediktor berbasis *machine-learning* untuk prediksi stadium kanker kolorektal.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara indeks trombosit dan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara indeks trombosit dan stadium pasien kanker I di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.

Tujuan Khusus



1. Untuk mengetahui hubungan antara hitung trombosit (PC) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
2. Untuk mengetahui hubungan antara *mean platelet volume* (MPV) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
3. Untuk mengetahui hubungan antara *platelet distribution width* (PDW) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
4. Untuk mengetahui hubungan antara platelekrit (PCT) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
5. Untuk mengetahui hubungan antara rasio *mean platelet volume*-hitung trombosit (MPV/PC) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
6. Untuk merancang *machine learning-based* skoring prediktor stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah

Untuk memperkuat pemahaman tentang hubungan indeks trombosit dengan stadium kanker kolorektal, baik untuk penelitian multisenter selanjutnya maupun pengembangan skoring berbasis trombosit.

1.4.2 Manfaat Praktis

Bila terbukti indeks trombosit memiliki hubungan erat dengan stadium kanker kolorektal diharapkan dapat dilakukan evaluasi laboratorium darah lengkap berkala pada semua pasien kanker kolorektal sebagai upaya diagnosis dini, sehingga dapat meningkatkan kewaspadaan dokter dan tenaga medis dalam membantu mengoptimalkan penatalaksanaan selanjutnya pada masa mendatang.



1.5 Orisinalitas, Novelty, dan Inovasi Penelitian

1.5.1 Orisinalitas

Penelitian ini menunjukkan orisinalitas yang signifikan karena menilai hubungan antara indeks trombosit dan stadium kanker kolorektal di Indonesia Timur yang relatif jarang diteliti. Dengan mengukur berbagai parameter trombosit, seperti hitung trombosit (PC), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), plateletcrit (PCT), serta rasio MPV/PC, penelitian ini memberikan kontribusi baru dalam memahami peran trombosit sebagai biomarker dalam progresi kanker kolorektal. Selain itu, penggunaan *big data* hematologi rutin yang tersedia secara luas dan biaya yang relatif rendah menjadikan penelitian ini sangat relevan untuk diterapkan di berbagai fasilitas kesehatan.

1.5.2 Novelty

Kebaruan dari penelitian ini terletak pada pendekatannya yang mengintegrasikan teknologi *machine learning* untuk merancang model prediksi stadium kanker kolorektal yang berbasis pada indeks trombosit. Dengan menggunakan algoritma machine learning seperti Support Vector Machine (SVM), penelitian ini berhasil mengembangkan aplikasi berbasis Streamlit yang dapat memprediksi stadium kanker secara lebih efisien dan akurat. Aplikasi ini tidak hanya menawarkan alternatif yang lebih baik dibandingkan metode tradisional, tetapi juga berpotensi meningkatkan ketepatan dan kecepatan dalam pengambilan keputusan klinis terkait pengelolaan pasien kanker kolorektal.

1.5.3 Inovasi

Inovasi yang ditawarkan oleh penelitian ini adalah pemanfaatan teknologi informasi dalam bentuk aplikasi portabel yang mengimplementasikan model prediksi stadium kanker kolorektal berbasis indeks trombosit. Dengan memanfaatkan pemeriksaan hematologi rutin yang secara rutin dilakukan di rumah sakit, ditambah dengan analisis statistik dan penerapan algoritma machine learning, penelitian ini berhasil mengembangkan alat yang dapat diakses dengan mudah dan praktis. Aplikasi ini tidak hanya dapat mempercepat proses diagnosis, tetapi juga berpotensi untuk digunakan sebagai alat skrining yang dapat membantu dokter dalam memantau perkembangan penyakit kanker kolorektal lebih akurat dan efisien, serta mendukung individualisasi pengobatan yang tepat.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal (CRC) adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus). Kejadian CRC merupakan 8,9 % dari seluruh kanker. CRC merupakan kanker terbanyak ketiga pada laki-laki dan perempuan setelah kanker payudara dan kanker paru-paru pada perempuan dan setelah kanker paru-paru dan prostat 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).

Secara global, kejadian regional CRC bervariasi lebih dari 10 kali lipat. Pada tahun 2020, perkiraan tingkat kejadian kanker kolorektal di dunia mencapai 19,5% (World Health Organization (WHO), 2020). Hampir 55 % kasus CRC terjadi di negara maju dengan budaya barat. Tingkat kejadian tertinggi berada di Australia dan Selandia Baru, Eropa, dan Amerika Utara, dan tingkat terendah ditemukan di Afrika dan Asia Selatan-Tengah (Fitzmaurice et al., 2019). Perbedaan geografis ini tampaknya disebabkan oleh perbedaan paparan makanan dan lingkungan, status sosial ekonomi yang rendah, dan tingkat skrining CRC yang lebih rendah yang dikenakan pada latar belakang kerentanan yang ditentukan secara genetik (Doubeni et al., 2012).

Kematian pasien CRC lebih banyak terjadi di daerah yang kurang berkembang dengan persentase 52% dari jumlah kematian pasien KKR di dunia. Tingkat kematian pasien CRC tertinggi diperkirakan di Eropa Tengah dan Timur dengan ASR 20,3 per 100.000 untuk laki-laki dan 11,7 per 100.000 untuk perempuan. Tingkat kematian terendah terdapat di Afrika Barat dengan ASR 3,5 per 100.000 untuk laki-laki dan 3,0 per 100.000 untuk perempuan (Cancer, 2020).

Menurut Data Globocan 2020, insidensi kanker kolorektal di Indonesia menduduki posisi keempat terbanyak (8,6%) setelah kanker payudara, serviks,

- i. Pada tahun 2020, terdapat 396.914 kasus baru kanker kolorektal. Jumlah total kematian mencapai 234.411 kasus (WHO, 2020). Di Rumah Sakit Prof. Dr. Sidirohudodo 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 adalah 36,5% (Arsyad et al., 2022).

2.2 Stadium kanker kolorektal

Kanker kolorektal pertama kali diklasifikasikan dalam stadium Dukes (1932). Sistem penentuan stadium ini mengalami beberapa modifikasi selanjutnya oleh Dukes sendiri dan peneliti lain, namun masalahnya termasuk kurangnya pertimbangan mengenai sejauh mana keterlibatan kelenjar getah bening, tingkatan tumor, dan gambaran patologis tumor lainnya membuat banyak kontroversi pada penggunaan klasifikasi ini (Almuhanna et al., 2022). Pada tahun 1987, Jeremy Jass membahas beberapa permasalahan tersebut dengan menambahkan 2 karakteristik tumor yang berorientasi biologis, yaitu sifat perluasan bagian depan tumor (mendorong atau menyusup) dan ada tidaknya infiltrasi limfositik pada bagian tepi tumor. Namun, karena bergantung pada histopatologi, klasifikasi ini tidak dapat memberikan informasi preoperatif (Jass and Morson, 1987).

Klasifikasi TNM adalah sistem untuk mengklasifikasikan tumor padat dan dapat digunakan untuk membantu dalam penentuan stadium kanker prognostik (Rosen and Sapra, 2023). Tujuan dari sistem TNM adalah untuk membantu dokter dan peneliti dalam merencanakan pengobatan, menilai prognosis, stratifikasi terapeutik, evaluasi hasil terapi, dan fasilitasi edukasi (Greene and Sobin, 2008).

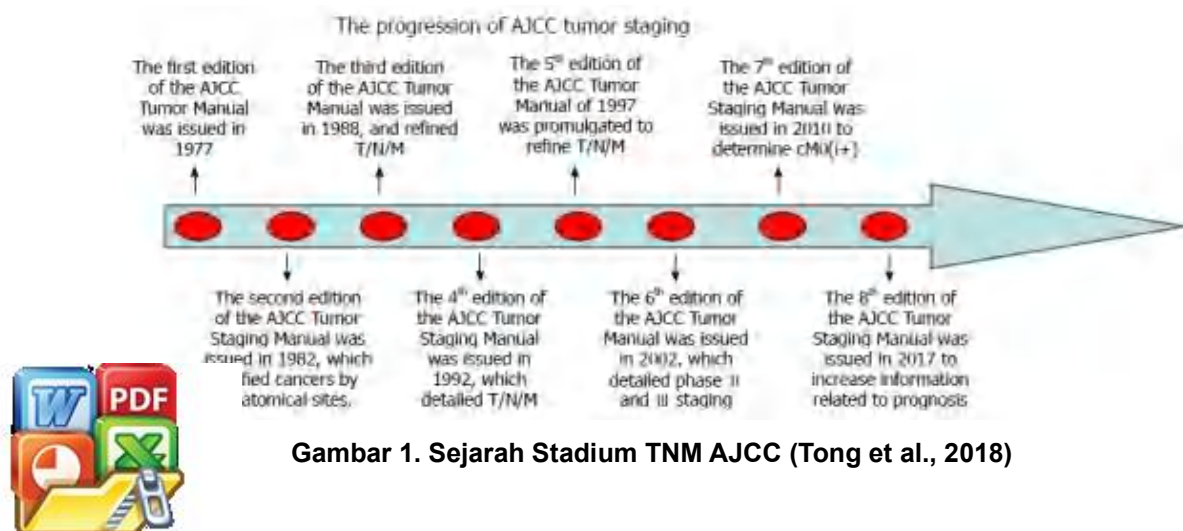
Penentuan stadium TNM menggambarkan seberapa luas kanker telah menginvasi dengan meliputi elemen T (tumor), N (*node*), dan M (metastasis) secara terpisah dan kemudian mengelompokkannya ke dalam tahapan berbeda dari klasifikasi stadium kanker. Terdapat penilaian stadium klinis yang ditetapkan sebelum memulai terapi dan ditentukan oleh pemeriksaan fisik, temuan laboratorium, dan studi pencitraan. Stadium patologis ditentukan setelah operasi bedah penyakit dan pemeriksaan histopatologi (Telloni, 2017).

Sistem TNM ini banyak diterima dan digunakan secara internasional pertama, mencakup stratifikasi lengkap keterlibatan dinding usus, limf, dan memperhitungkan jumlah metastasis kelenjar getah bening



regional; kedua, desainnya multidisiplin, menggabungkan pendekatan penentuan stadium klinis (klasifikasi pra-perawatan: cTNM) dan patologis (klasifikasi pasca bedah: pTNM; kemoradioterapi pasca bedah dan setelah operasi: ypTNM), sehingga sesuai dengan konsep modern terapi multimodalitas. Ketiga, bersifat dinamis, karena terus diperbarui melalui tinjauan para ahli terhadap data yang ada, sehingga menghasilkan beberapa edisi yang termuktahir (Rosen and Sapra, 2023).

Sistem klasifikasi TNM telah berkembang selama 70 tahun untuk mengakomodasi peningkatan pengetahuan tentang biologi kanker. Stadium TNM telah mengalami revisi dari, dimulai tahun 1977 (TNM ke-1) sampai tahun 2017 (TNM ke-8) (**Gambar 1**). Revisi terhadap sistem ini dilakukan setiap 6-8 tahun dan hingga saat ini sistem ini dianggap sebagai alat paling komprehensif untuk pengelompokan prognostik dan prediktif pasien kanker usus besar. Terakhir, dibandingkan dengan klasifikasi TNM ke-6 AJCC untuk CRC, klasifikasi TNM ke-7 meningkatkan bobot stadium T. Pasien dengan kanker kolorektal yang secara langsung menginfiltrasi atau melekat pada organ atau struktur lain menunjukkan hasil akhir yang buruk. Oleh karena itu, TNM ke-7 AJCC membagi stadium T4 menjadi stadium T4a (tumor infiltrasi permukaan peritoneum visceral) dan stadium T4b (tumor infiltrasi secara makroskopis atau mikroskopis melekat pada organ atau struktur yang berdekatan). T4bN0 direklasifikasi dari stadium IIB ke stadium IIC dan T1-2N2 dari stadium IIIC ke IIIB/IIIC (Li et al., 2014a). Modifikasi ini tetap tidak berubah dalam klasifikasi TNM ke-8 AJCC terbaru, dan mencerminkan peningkatan bobot tahap T dalam klasifikasi TNM untuk CRC (Li et al., 2016).



Gambar 1. Sejarah Stadium TNM AJCC (Tong et al., 2018)



Stadium AJCC edisi kedelapan (AJCC-8) dirilis pada 6 Oktober 2016 di Chicago, IL, Amerika Serikat, dan diterapkan secara global pada 1 Januari 2018, yang mencakup perubahan signifikan pada pasien CRC dengan penyakit stadium IV. Perbedaan utama antara AJCC-7 dan AJCC-8 adalah bahwa sistem penentuan stadium CRC direvisi untuk memasukkan stadium baru yang melibatkan metastasis peritoneum (dinamakan stadium IVC). Stadium CRC AJCC-8 merekomendasikan penilaian infiltrasi pembuluh limfatik vaskular dan deposisi tumor sebagai informasi tingkat prognostik, sementara status ketidakstabilan mikrosatelit dan status gen BRAF, KRAS, dan NRAS digunakan sebagai faktor prognostik (Amin et al., 2017).

Komponen TNM dapat dijelaskan sebagai berikut (Tong et al., 2018) (**Tabel 1**):

T - Tumor. Digunakan untuk menggambarkan ukuran tumor primer dan invasi ke jaringan yang berdekatan. T0 menunjukkan bahwa tidak ada bukti adanya tumor, sedangkan T1-T4 digunakan untuk mengidentifikasi ukuran dan perluasan tumor, dengan pembesaran progresif dan invasif dari T1 hingga T4. Nilai T dinilai secara berbeda berdasarkan struktur anatomi yang terlibat. T1 menunjukkan invasi ke submukosa pada kanker kolorektal, sedangkan T4 menunjukkan perluasan tumor melalui seluruh lapisan usus besar dan invasi peritoneum visceral atau struktur di sekitarnya. T2 menunjukkan invasi ke muskularis propria, dan T3 menunjukkan invasi ke subserosa. Ini mengidentifikasi karsinoma in situ. Tx digunakan ketika tumor tidak dapat dinilai.

N - Node. Digunakan untuk menggambarkan keterlibatan kelenjar getah bening regional pada tumor. Kelenjar getah bening berfungsi sebagai filter biologis, karena cairan dari jaringan tubuh diserap ke dalam kapiler limfatik dan mengalir ke kelenjar getah bening. N0 menunjukkan tidak adanya penyebaran nodal regional, sedangkan N1-N3 menunjukkan tingkat penyebaran nodal tertentu, dengan penyebaran semakin jauh dari N1 ke N3. Nilai N dinilai secara berbeda untuk tumor tertentu dan drainase kelenjar getah bening regionalnya. Pada kanker kolorektal, N1 menunjukkan keterlibatan 1-3 kelenjar getah bening regional. N2 dapat berupa regional, sedangkan N3 menunjukkan 7+ node regional yang terlibat. Nx ketika kelenjar getah bening tidak dapat dinilai.



stasis. Digunakan untuk mengidentifikasi adanya metastasis jauh dari mer. Metastasis adalah ketika tumor menyebar melampaui kelenjar getah

bening regional. Tumor diklasifikasikan sebagai M0 jika tidak terdapat metastasis jauh dan M1 jika terdapat bukti adanya metastasis jauh. Klasifikasi ini dapat dibagi lagi berdasarkan tumornya untuk memberikan informasi yang lebih rinci. Pada klasifikasi kanker kolorektal, M1a menunjukkan penyebaran pada 1 area, M1b menyebar ke 2+ area, dan M1c berarti penyebaran ke permukaan peritoneum. Karsinomatosis peritoneum, khususnya, merupakan faktor prognosis buruk untuk karsinoma kolorektal. Tingkat kelangsungan hidup keseluruhan untuk metastasis peritoneum bervariasi berdasarkan tumor primernya, namun dapat mencapai tiga bulan jika tumor primernya tidak diketahui.

Tabel 1. Stadium TNM Kanker Kolorektal AJCC versi 8 tahun 2017 (Amin et al., 2017)

Tumor Primer (T)	
Tx	Tidak dapat dinilai
To	Tidak ada bukti adanya tumor primer
Tis	Karsinoma in situ, karsinoma intramukosa (melibatkan lamina propria tanpa memperluas ke muskularis mukosa)
T1	tumor menyerang submukosa (melalui muscularis mucosae tetapi tidak ke muscularis propria)
T2	tumor menyerang muscularis propria
T3	tumor menyerang melalui muscularis propria ke jaringan perikolorektal
T4	Tumor yang secara langsung menyerang organ atau struktur lainnya.,
T4a	tumor menyerang peritoneum visceral (termasuk perforasi besar usus karena tumor dan invasi terus menerus tumor melalui area peradangan ke permukaan peritoneum visceral)
T4b	tumor secara langsung menyerang atau melekat pada organ atau struktur terdekat lainnya
Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)	
Nx	Tidak dapat dinilai status nodus limfa regional
N0	Tidak ada metastasis nodus limfa regional
N1	Metastasis pada 1-3 nodus limfa regional.
N1a	Metastasis pada 1 nodus limfa regional
N1b	Metastasis pada 2-3 nodus limfa regional
N1c	Tidak ada nodus limfa regional yang positif, tetapi terdapat deposit tumor di subserosa, mesenterium, atau jaringan perikolorektal / perirektal nonperitonealized
N2	Metastasis pada 4 atau lebih nodus limfa regional
N2a	Metastasis pada 4-6 nodus limfa regional
N2b	Metastasis pada 7 atau lebih nodus limfa regional
Metastasis (M)	
M0	Tidak ada metastasis jauh berdasarkan hasil pemindaian; tidak ada bukti tumor di situs atau organ lain (kategori ini tidak ditetapkan oleh patologi)
	Metastasis jauh
	Metastasis terbatas pada 1 organ atau situs tanpa metastasis peritoneum
	Metastasis ke 2 atau lebih situs atau organ teridentifikasi tanpa metastasis peritoneum



M1c Metastasis ke permukaan peritoneum teridentifikasi sendiri atau dengan metastasis situs atau organ lainnya

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

2.3 Trombosit

2.3.1 Struktur Trombosit

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 $\times 10^9/\text{L}$ (Plantureux et al., 2020). Trombosit pertama kali diperkenalkan sebagai tipe sel hematopoiesis independen yang ada dalam darah pada tahun 1881 oleh Giulio Bizzozero (Haemmerle et al., 2018). Trombosit diproduksi oleh sel induk hematopoietik di hati selama perkembangan janin dan dapat dilihat dalam sirkulasi janin sejak 8-9 minggu. Pada akhir kehamilan hingga dewasa, produksi trombosit dilakukan oleh megakariosit di sumsum tulang (Orellana et al., 2015).

Trombosit berasal dari megakariosit dan proses produksi trombosit sebagian besar terjadi di sumsum tulang. Selama pembentukan trombosit, megakariosit yang memanjang yang disebut proplatelet tumbuh ke dalam pembuluh darah dan dipecah oleh kekuatan darah. Proplatelet dalam darah dibagi menjadi trombosit yang lebih kecil dalam sistem peredaran darah (Machlus et al., 2013).



Membran trombosit terdiri dari fosfolipid yang dilapisi dengan glikoprotein (Machlus et al., 2013), yang penting untuk adhesi, agregasi, dan aktivasi, yang merupakan

langkah penting dalam hemostasis yang dimediasi trombosit. Membran trombosit tersusun oleh banyak molekul adhesi seperti integrin ($\alpha\text{IIb}\beta\text{III}$, $\alpha\text{2}\beta\text{1}$, $\alpha\text{5}\beta\text{1}$, $\alpha\text{6}\beta\text{1}$, $\alpha\text{L}\beta\text{2}$, $\alpha\text{v}\beta\text{3}$), GPIb-IX-V, GPVI, CLEC-2, dan selektin (P dan C-selektin). (Xu et al., 2016).

Trombosit matur mengandung ribuan transkripsi RNA unik, mengeluarkan 3 jenis granul, yang berperan penting dalam hemostasis, imunitas, dan terkait dengan karsinogenesis. Ketiga granul yang dimaksud adalah: (i) granul padat mengandung agonis trombosit seperti serotonin dan ADP yang berfungsi untuk memperkuat aktivasi trombosit, (ii) granul α mengandung protein yang meningkatkan proses aktivasi dan berperan dalam koagulasi; dan (iii) granul lisosom yang mengandung glikosidase dan protease. Komponen granul meningkatkan adhesi, aktivasi, dan agregasi sel; mereka juga dapat meningkatkan pertumbuhan sel dan peradangan melalui interaksi dengan jenis sel lain (Iba and Levy, 2018).

2.3.2 Fungsi Trombosit

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).

2.3.3 Peran Fisiologis Trombosit

1. Peran trombosit dalam hemostasis

Trombosit memiliki peran utama dalam hemostasis, yaitu proses normal tubuh untuk menghentikan perdarahan setelah terjadi kerusakan pembuluh darah. Pada teori klasik, tahapan peranan trombosit dalam hemostasis terdiri dari tiga tahap: vasokonstriksi, pembentukan plug trombosit, dan koagulasi. Segera setelah terjadi cedera pada pembuluh darah, pembuluh darah yang terluka mengalami vasokonstriksi untuk membatasi kehilangan darah di lokasi cedera. Ketika terjadi kerusakan pada pembuluh darah, trombosit menjadi aktif dan melekat pada permukaan yang terluka. Mereka berinteraksi dengan komponen lain dalam darah, seperti kolagen dan faktor von Willebrand, untuk membentuk plug trombosit di area



cedera. Plug trombosit ini membantu menutup lubang pada pembuluh darah yang rusak dan mencegah lebih banyak perdarahan. Selama aktivasi, trombosit melepaskan granula yang mengandung zat kimia biologis, termasuk faktor penggumpalan, seperti tromboksan dan ADP (adenosine diphosphate). Faktor-faktor ini membantu memperkuat interaksi trombosit dengan satu sama lain dan dengan dinding pembuluh darah yang rusak, serta memicu aktivasi lebih lanjut dari trombosit di sekitarnya. Selain pelepasan granula, trombosit juga berperan dalam aktivasi faktor penggumpalan dalam darah. Mereka membantu mengaktifkan faktor pembekuan darah, seperti faktor X dan protrombin, yang terlibat dalam proses koagulasi. Aktivasi ini memicu kaskade reaksi kimia yang menghasilkan fibrin, suatu substansi yang membentuk jaringan seperti jaring laba-laba dan membantu mengkonsolidasikan gumpalan darah. Setelah pembentukan gumpalan darah awal, trombosit juga berperan dalam proses kontraksi gumpalan darah. Mereka berkontraksi secara aktif, menyebabkan pemadatan dan penyusutan gumpalan darah. Ini membantu mengurangi ukuran gumpalan dan mendorong proses penyembuhan yang lebih baik (Scridon, 2022).

2. Peran trombosit dalam inflamasi

Berikut adalah beberapa cara di mana trombosit berpartisipasi dalam proses inflamasi:

- Reaksi Pembekuan Darah dan Pembentukan Bekuan Platelet. Ketika terjadi cedera atau peradangan, platelet dapat merespons dengan berpindah ke area tersebut dan membentuk bekuan darah. Bekuan ini membantu menghentikan pendarahan dan melibatkan mekanisme pembekuan darah
- Pelepasan zat-zat pro-inflamasi oleh platelet terjadi sebagai bagian dari respons platelet terhadap cedera atau peradangan. Platelet memiliki granula yang berisi berbagai zat biologis, termasuk zat-zat pro-inflamasi. Berikut adalah langkah-langkah umum dalam mekanisme pelepasan zat-zat pro-inflamasi oleh platelet.
- Aktivasi Platelet. Platelet dapat diaktifkan oleh berbagai stimulus, seperti kerusakan pada dinding pembuluh darah, kolagen terpapar, atau adanya zat-zat pro-inflamasi seperti tromboksan A₂ (Scridon, 2022). Mobilisasi Granula Alfa (Granules α) dan pelepasan zat-zat pro-inflamasi. Platelet mengandung tiga jenis granula utama, salah satunya adalah



granula alfa yang mengandung berbagai zat biologis termasuk faktor pertumbuhan, sitokin, dan kemokin. Mobilisasi granula alfa dalam platelet terjadi sebagai respons terhadap stimulus aktivasi, seperti cedera pada dinding pembuluh darah atau interaksi platelet dengan komponen lain dalam lingkungan peradangan (Blair and Flaumenhaft, 2009). Selain itu, aktivasi platelet menyebabkan kenaikan konsentrasi kalsium intraseluler. Kenaikan kalsium ini merupakan sinyal penting yang memicu berbagai respons seluler, termasuk mobilisasi granula. Hal ini memungkinkan zat-zat pro-inflamasi yang terkandung di dalam granula untuk dilepaskan ke lingkungan sekitar. Kenaikan kalsium intraseluler juga merangsang aktivasi protein kinase C (PKC), yang merupakan enzim pengatur yang terlibat dalam transduksi sinyal seluler. PKC membantu mengkoordinasikan respons seluler platelet terhadap stimulus (Scridon, 2022, Estevez and Du, 2017). Dalam beberapa kondisi, seperti aterosklerosis, penyakit autoimun, atau kondisi inflamasi kronis lainnya, peran platelet dalam inflamasi dapat menjadi faktor kontributor terhadap perkembangan penyakit tersebut.

2.3.4 Peran trombosit dalam karsinogenesis

Hubungan antara peningkatan jumlah trombosit dengan kanker makin diperhatikan sejak tahun 1872, ketika Leopold Riess memperhatikan peningkatan jumlah trombosit pada pasien dengan penyakit ganas (Buergey et al., 2012). Sejak itu telah ditunjukkan berulang kali bahwa trombositosis pada saat diagnosis dikaitkan dengan invasi tumor, perkembangan metastasis dan kelangsungan hidup yang kurang menguntungkan pada beberapa tumor padat (Rickles and Falanga, 2001).

Pada tahun 1865, dihipotesiskan adanya hubungan antara trombosit dan kanker oleh Trosseau yang kemudian dinamakan sindrom Trousseau (Varki, 2007). Belakangan, Billroth secara tidak sengaja menemukan hubungan potensial antara sel tumor dan trombosit selama otopsi. Ia mencatat bahwa metastasis tumor sering kali disertai dengan proses trombotik, di mana trombosit membungkus sel kanker berupa pelindung sel tumor. Billroth kemudian membuat

an bahwa proses metastasis tumor berkaitan erat dengan trombosit.

terdapat dua studi awal oleh Gasic et al. dan Li et al. mengenai hubungan : dengan karsinogenesis. Dalam model *in vivo* trombositopenia, Gasic et al. kan bahwa injeksi plasma antibodi anti-platelet dapat mempromosikan



metastasis (Gasic et al., 1968). Di sisi lain, Li et al. juga menunjukkan bahwa tikus yang diinjeksi dengan trombosit menunjukkan promosi metastasis (Heinmöller et al., 1996).

Sel tumor berinteraksi dengan trombosit melalui sejumlah reseptor dan molekul pensinyalan. Jumlah trombosit yang tinggi telah dikaitkan dengan peningkatan metastasis dan hasil yang lebih buruk pada berbagai jenis kanker. Berikut adalah **Tabel 2** mengenai komponen trombosit dengan fungsinya terutama dalam karsinogenesis:

Tabel 2. Komponen Trombosit Dan Perannya Dalam Karsinogenesis

Komponen	Fungsi	Penelitian	Referensi
GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$)	Ikatan dengan fibrinogen Stabilisasi plug trombosit	Interaksi sel tumor dan trombosit (melalui fibronektin, fibrinogen, dan VWF) Aplikasi inhibitor menurunkan pelepasan TCIPA dan faktor pertumbuhan angiogenik yang dimediasi trombosit	(Alonso-Escolano et al., 2004)
GP Ib-IX-V	Pengikatan faktor von Willebrand Mengikat trombosit ke subendotelium	Memicu TCIPA	(Jain et al., 2007)
GPVI	Adhesi trombosit ke kolagen	Tidak dipelajari sampai saat ini	(Jain et al., 2009)
P-selektin	Mediasi perlekatan trombosit-leukosit Memicu aktivasi leukosit	Interaksi yang difasilitasi antara sel tumor dan sel endotel melalui karbohidrat fukosilasi sialylated Pelepasan VEGF yang dimediasi ADP dari trombosit; TCIPA yang diinduksi ADP	(Borsig et al., 2002)
Reseptor P2Y	Agregasi trombosit dimediasi ADP	ADP-mediated VEGF release from platelets; ADP induced TCIPA	(Jurasz et al., 2004)
Reseptor PAR	Aktivasi trombosit dipicu trombin	Inhibisi menyebabkan inhibisi metastasis	(Offermanns, 2006)
Granul alfa	Penyimpanan protein yang meningkatkan proses adhesi: fibrinogen, VWF, MMP-II, P-selectin, faktor V, PF-4, PAF	Penyerapan dan penyimpanan protein angiogenik yang dikemas dan dilepaskan secara selektif: VEGF, b-FGF endostatin, angiostatin, TSP-1, serta enzim proteolitik lain	(Zhuge et al., 2009)
Mikronatikel	Meningkatkan trombosis dan hemostasis sekunder	Peningkatan invasi sel tumor, metastasis, dan angiogenesis	(Dashevsky et al., 2009)



Kadar trombosit tinggi adalah lebih dari 400.000 mm^3 . Beberapa kondisi yang umumnya menyebabkan peningkatan jumlah trombosit termasuk kehilangan darah akut, infeksi, dan peradangan. Kanker tumor padat terkadang dapat menyebabkan peningkatan jumlah trombosit sehingga perlu dilakukan skrining kanker pada pasien yang mengalami trombositosis (Harrison et al., 2010). Kemudahan informasi indeks trombosit yang diperoleh dari kanker kolorektal memiliki korelasi erat prognosis buruk telah dilaporkan pada berbagai jenis kanker. Indeks trombosit meliputi hitung trombosit (PC), mean platelet volume (MPV), lebar distribusi trombosit (PDW), rasio limfosit trombosit (PLR), dan rasio MPV/PC (Zhang et al., 2018). Mean Platelet Volume (MPV) adalah pengukuran yang dihitung oleh mesin dari ukuran rata-rata trombosit yang ditemukan dalam darah. Dalam kondisi fisiologis, MPV berbanding terbalik dengan jumlah trombosit, yang berhubungan dengan hemostasis dan masa trombosit yang konstan. Ini berarti bahwa peningkatan produksi trombosit disertai dengan penurunan volume rata-ratanya. Dalam berbagai patologi, proporsi fisiologis ini terganggu, sehingga meningkatkan MPV. Lebar distribusi trombosit (PDW), indeks trombosit lainnya, menunjukkan variasi ukuran trombosit. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa PDW yang tinggi merupakan faktor prognosis yang kurang baik pada pasien melanoma, kanker laring, dan kanker lambung (Song et al., 2019).

2.4 Indeks Trombosit

Trombosit adalah molekul darah dinamis yang melakukan berbagai fungsi fisiologis, seperti trombosis, koagulasi, meningkatkan pertahanan tubuh terhadap mikroba, peradangan dan bersama dengan faktor koagulasi memulai hemostasis dan oleh karena itu mencegah perdarahan berlebih. Indeks trombosit adalah penanda biologis aktivasi trombosit dan prediktor ukuran, morfologi, dan kinetika proliferasi trombosit (Golebiewska and Poole, 2015). Indeks PLT yang digunakan secara rutin meliputi hitung trombosit (PC), *mean platelet volume* (MPV), *platelet distribution width* (PDW), dan *plateletcrit* (PCT) (Zhang et al., 2014).

Indeks trombosit ditemukan berhubungan dan dapat menjadi prediktor penilaian sepsis, trauma, bahkan menjadi faktor prognostik yang kuat dan en pada infark miokard akut, sirosis, dan kanker (Abdel-Razik et al., ada kondisi sepsis, terjadi koagulopati konsumtif dengan penurunan PC , disertai kompensasi sum-sum tulang untuk membentuk trombosit baru



dengan pseupodia yang banyak, ukuran yang besar, sehingga MPV dan PDW akan meningkat (Samuel et al., 2020). Di sisi lain, pada kondisi malignansi, sel tumor melakukan sekresi sitokin yang menciptakan lingkungan protrombotik dan meningkatkan aktivasi trombosit. Trombosit yang teraktivasi memfasilitasi perkembangan kanker dengan mendorong angiogenesis dan pembentukan sel tumor di lokasi yang jauh melalui sekresi faktor pertumbuhan angiogenik, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). Selain itu, trombosit yang teraktivasi menciptakan lingkungan mikro prokoagulan yang memungkinkan sel kanker dilapisi dengan trombosit dan terhindar dari sistem kekebalan tubuh inang. Dengan demikian, hal ini menciptakan hubungan bidireksional antara trombositosis dan karsinogenesis (Wang et al., 2017).

2.4.1 Hitung Trombosit

Hitung trombosit (*platelet count/PC*) adalah jumlah trombosit dalam darah yang dapat dinilai dengan mesin hematologi rutin otomatis. Pada hampir 95% orang dewasa normal, jumlah trombosit bervariasi dari 150 hingga $450 \times 10^9/L$. Pasien dengan kanker sering kali memiliki jumlah trombosit yang sangat tinggi pada saat diagnosis (trombositosis), yang didefinisikan sebagai jumlah trombosit lebih dari $450 \times 10^9/L$ (Giannakeas et al., 2022).

Hubungan trombosit yang signifikan dalam pertumbuhan dan metastasis kanker adalah konsep yang sudah lama ada. Mengingat singkatnya masa hidup trombosit yang bersirkulasi (rata-rata 7 hari), manusia dewasa harus memproduksi sekitar 100 miliar trombosit setiap hari untuk mempertahankan jumlah trombosit dalam kisaran normal. Pada kondisi sistemik, tingkat produksi trombosit bahwa dapat meningkat sebanyak 20 kali lipat normal (Haemmerle et al., 2018).

Interaksi antara trombosit dan kanker jelas bersifat timbal balik. Trombosit mempunyai efek stimulasi terhadap perkembangan kanker. sementara pada saat yang sama, adanya karsinogenesis mempengaruhi berbagai karakteristik dan fungsi trombosit. Tumor ganas telah terbukti meningkatkan jumlah dan fungsi trombosit untuk memicu perkembangan kanker (Lin et al., 2014). Sebaliknya, trombosit secara langsung maupun tidak langsung mendukung perkembangan



dan metastasis. Sejumlah faktor pertumbuhan yang mendukung perkembangan tumor, angiogenesis dan metastasis dilepaskan dari trombosit (Lin et al., 2013).

Jumlah trombosit yang berlebihan merupakan penyebab peningkatan risiko

metastasis yang signifikan pada setiap stadium kanker dan merupakan indikator prognosis yang buruk, misalnya pada kanker lambung, paru, dan ginjal (Caine et al., 2002). Sebuah studi kohort skala besar di Kanada menunjukkan bahwa jumlah trombosit yang tinggi dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang buruk pada banyak jenis kanker. Jumlah trombosit berpotensi digunakan sebagai ukuran stratifikasi risiko pada pasien kanker. Tingkat kematian akibat kanker lebih tinggi pada individu dengan jumlah trombosit tinggi (HR 1,52; 95%CI 1,48–1,55) dan lebih rendah pada individu dengan jumlah trombosit rendah (HR 0,91; 95%CI 0,88–0,93) (Giannakeas et al., 2022).

2.4.2 Mean Platelet Volume

Mean Platelet Volume (MPV) didefinisikan sebagai rasio PCT terhadap PC dan merupakan indeks yang mengukur volume rata-rata trombosit yang beredar. MPV didapatkan dari mesin otomatis hitung darah rutin berdasarkan distribusi ukuran atau volume trombosit. Nilai normal MPV berkisar antara 7,5 dan 12,0 fl. Dalam kondisi fisiologis, MPV berbanding terbalik dengan jumlah trombosit, di mana bila jumlah berkurang, akan terjadi kompensasi peningkatan volume trombosit (Ntoliou et al., 2016). Dalam kondisi patologis seperti inflamasi, kondisi megakariopoiesis dan trombositopoiesis yang meningkat akan meningkatkan PC dan MPV, bahkan pada indeks trombosit lainnya (Chu et al., 2010).

Proses karsinogenesis tidak terlepas dari kondisi hiperinflamasi dengan sekresi faktor prokoagulasi dan proinflamasi. Sitokin terutama IL-6 akan memicu pembentukan trombopoietin, dengan efek peningkatan ploidi nukleus megakariosit serta peningkatan volume sitoplasma. Akibatnya, bukan hanya hitung trombosit, tetapi MPV juga akan meningkat (Senchenkova et al., 2013).

Trombosit dengan volume lebih tinggi ditemukan berperan lebih dalam infiltrasi ke dalam jaringan. Trombosit yang lebih besar beragregasi lebih cepat dengan kolagen dan memiliki lebih banyak sekresi granula, lebih banyak reseptor glikoprotein Ib dan IIb/IIIa, dan terlebih lagi tingkat tromboksan A₂ yang lebih tinggi. β -Tromboglobulin dan faktor trombosit 4, yang merupakan protein spesifik yang dikeluarkan dari butiran α trombosit, semuanya berperan dalam progresivitas tumor (Sobolewska et al., 2016).



Mengenai kanker kolorektal, penelitian mengenai kanker kolorektal dan memberikan hasil yang berbeda. Meskipun sebagian besar penelitian akan bahwa MPV yang tinggi dikaitkan dengan penyakit lanjut dan

kelangsungan hidup yang buruk, beberapa penelitian menunjukkan temuan sebaliknya (Li et al., 2014b). Meta analisis terbaru oleh Detopoulou et al. (2023) menunjukkan sebagian besar penelitian pada kanker lambung, payudara, endometrium, tiroid, dan paru-paru mendokumentasikan peningkatan MPV pada pasien kanker. Data masih dinilai kurang pada kanker esofagus, ovarium, dan kolorektal. Uniknya, penurunan MPV diamati pada kanker ginjal dan kandung empedu (Detopoulou et al., 2023).

2.4.3 Platelet Distribution Width

Platelet distribution width (PDW) adalah indeks trombosit yang mengukur volume dispersi trombosit, yang secara spesifik dapat didefinisikan sebagai koefisien variasi volume trombosit. PDW merupakan indikator rata-rata perubahan volume trombosit dan heterogenitas ukuran trombosit. PDW adalah adalah kurva distribusi trombosit yang diukur pada nilai 20% dari tinggi kurva distribusi ukuran trombosit. PDW dilaporkan sangat bervariasi, dengan interval referensi berkisar antara 8,3 hingga 56,6% (Sachdev et al., 2014, Maluf et al., 2015). Dalam kondisi fisiologis, terdapat hubungan langsung antara MPV dan PDW, di mana keduanya biasanya berubah ke arah yang sama pada saat aktivasi trombosit. Walaupun begitu, beberapa penelitian menunjukkan hasil yang kontradiktif. Nilai PDW yang tinggi dapat ditemukan pada usia lanjut, gangguan kardiovaskular, kanker, dan penyakit penyerta lainnya (Vagdatli et al., 2010).

Perubahan PDW pada berbagai jenis kanker tidak konsisten. PDW tercatat meningkat pada kanker lambung dan kanker paru-paru. Sebaliknya, PDW ditemukan menurun pada kanker tiroid dan kanker payudara (Cui et al., 2017). Data yang bertentangan mungkin disebabkan oleh ukuran sampel yang kecil, kegagalan untuk menyingkirkan faktor perancu, tumor yang berbeda jenis, dan populasi terpilih. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai tingkat PDW pada kanker.

Mekanisme mengenai peningkatan kadar PDW pada keganasan mencakup interaksi antara lingkungan mikro tumor dan trombosit yang teraktivasi. Sel tumor mengeluarkan sitokin seperti interleukin-6 (IL-6), faktor perangsang trombosit (G-CSF) dan CSF makrofag (M-CSF) yang merangsangopoiesis. Trombosit yang teraktivasi pada gilirannya menstimulasi hiperkoagulabilitas pada kanker yang menyebabkan trombosit menutupi tumor sehingga memungkinkan mereka untuk menghindari sistem



kekebalan tubuh inang. Hal ini yang membuat hitung PDW menjadi tinggi. Di sisi lain, mekanisme spesifik untuk menjelaskan penurunan PDW masih belum diketahui secara pasti (Siddeek et al., 2020).

2.4.4 Plateletkrit

Plateletkrit (PCT) adalah volume yang ditempati trombosit dalam darah sebagai persentase dan dihitung berdasarkan rumus $PCT = \text{jumlah trombosit} \times MPV / 10.000$. Dalam kondisi fisiologis, jumlah trombosit dalam darah dipertahankan dalam keadaan seimbang melalui regenerasi dan eliminasi. Kisaran normal untuk PCT adalah 0,22–0,24%. Pada subjek sehat, PCT diatur secara ketat agar tetap konstan, sedangkan MPV berbanding terbalik dengan jumlah trombosit. Faktor genetik dan faktor didapat, seperti ras, usia, status merokok, konsumsi alkohol, dan aktivitas fisik, mengubah jumlah trombosit darah dan MPV (Wiwanitkit, 2004, Budak et al., 2016).

Nilai PCT bervariasi antara pasien dan subjek sehat dari berbagai jenis kanker. Ma et al. menetapkan bahwa nilai PCT lebih tinggi pada pasien dengan kanker ovarium epitel jika dibandingkan dengan kontrol yang sehat (Ma et al., 2014). Namun, Oncel et al. menemukan bahwa nilai PCT lebih rendah pada kelompok pasien kanker paru-paru dibandingkan dengan kelompok kontrol (Oncel et al., 2015). Selain itu, telah diketahui bahwa nilai PCT pada pasien kanker paru dengan metastasis jauh lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa metastasis jauh (Lu et al., 2019). Dalam penelitian terbaru lainnya, peningkatan kadar PCT terbukti memiliki hubungan dengan prognosis yang lebih buruk pada kanker pankreas (Wang et al., 2017). Oleh karena itu, PCT dapat digunakan sebagai indikator diagnosis dan prognosis beberapa jenis kanker.

2.4.5 Rasio MPV dan PC

Rasio MPV/PC dihitung sebagai MPV yang diukur dalam 10^{-15} L dibagi dengan jumlah trombosit absolut yang diukur dalam $\times 10^9/L$. Beberapa peneliti berpendapat bahwa rasio MPV terhadap PC sebaiknya dimaknai sebagai rasio, bukan digunakan secara tunggal. Baru-baru ini, banyak penelitian yang berfokus pada rasio MPV/PC dalam diagnosis dan prognosis keganasan.



eng et al. (2019) menunjukkan bahwa rasio MPV/PC merupakan penanda signifikan untuk aktivitas trombosit dan disarankan sebagai prediktor yang untuk kelangsungan hidup pada karsinoma sel skuamosa esofagus (Feng 19). Omar et al. (2018) juga menunjukkan rasio MPV/PC yang rendah

lebih signifikan dibandingkan MPV atau PC tunggal dalam memprediksi prognosis pasien kanker paru (Omar et al., 2018). Zhu et al. (2018) menunjukkan bahwa MPV yang tinggi dan kadar PC yang rendah ditemukan berkorelasi dengan invasi vaskular pada pasien kanker kolorektal (Zhu et al., 2018).

2.5 Hubungan antara Sel Kanker dan Trombosit

2.5.1 Mekanisme Sel Kanker dalam Memicu Trombositosis

Hubungan antara trombosis dan kanker menunjukkan bahwa sel kanker dapat memicu produksi, aktivasi, dan perubahan fungsi trombosit melalui berbagai jalur (Franco et al., 2015).

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. Interleukin-6 (IL-6) tampaknya menjadi pusat perhatian dalam perkembangan kanker manusia dan dikaitkan dengan prognosis yang tidak menguntungkan pada pasien dengan berbagai jenis kanker termasuk CRC sporadis (Waldner et al., 2012). Overekspresi IL-1beta, IL6 memicu G-CSF, GM-CSF, dan trombopoietin, yang menjadi regulator primer dari megakariosit, sehingga terjadi peningkatan produksi trombosit (Yu et al., 2021).

2. Perubahan genomik trombosit

Penelitian menunjukkan bahwa sel kanker dapat memodifikasi kandungan faktor pertumbuhan, profil RNA, dan kandungan protein trombosit. Best et al. pertama menemukan bahwa trombosit yang disebut tumor-educated platelets (TEP) secara signifikan terkait dengan karsinogenesis. TEP dibentuk akibat alterasi transkriptomik, pertukaran biomolekul antara sel tumor dan trombosit, sehingga mengarah ke *educated* trombosit (Best et al., 2015). Masih belum diketahui bagaimana mekanisme tumor mengubah RNA trombosit menjadi TEP. Namun, satu hipotesis menyebutkan bahwa trombosit dapat melakukan intake *tumor-derived microvesicles* yang kaya RNA dan protein, di mana kandungan mikrovesikel ini memiliki efek promosi pertumbuhan, angiogenesis, dan penghindaran kekebalan sel tumor (Skog et al., 2008). Selain itu, ada fakta bahwa transfer trombosit

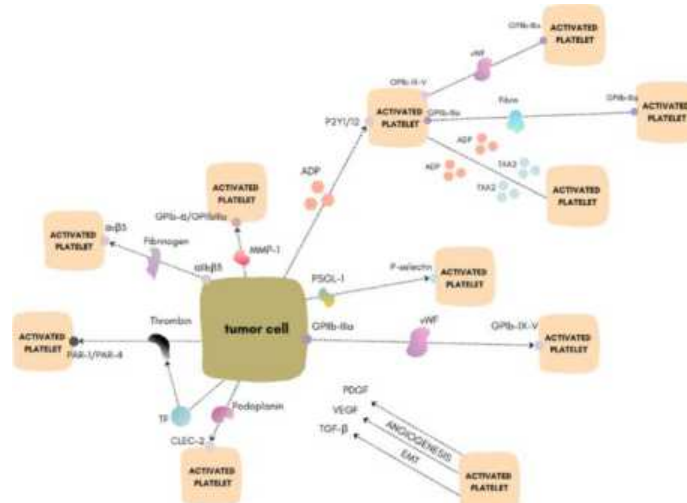


dapat menginduksi ekspresi atau represi RNA yang berbeda dalam sel kanker (Plantureux et al., 2020).

Sabrkhany et al. menganalisis proteom trombosit pasien dengan kanker paru-paru dan pankreas stadium awal dan menemukan bahwa terdapat 85 alterasi proteomik dari 4384 protein unik dalam trombosit. Menariknya, 81 dari 85 protein ini kembali normal setelah reseksi tumor. Mediator yang dipengaruhi terutama adalah faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF), faktor trombosit 4 (PF4), peptida pengaktif jaringan ikat III (CTAPIII) dan trombospodin-1 (TSP-1) (Sabrkhany et al., 2015).

3. Aktivasi dan agregasi trombosit

Sel kanker memiliki kemampuan untuk menginduksi aktivasi dan agregasi platelet. Mekanisme ini sekarang disebut agregasi trombosit yang diinduksi sel tumor (TCIPA). TCIPA telah didokumentasikan terlibat dalam tumorigenesis pada beberapa jenis kanker. TCIPA melindungi sel tumor yang bersirkulasi dari efek merusak gaya geser dan juga menjaga sel tumor dari sistem kekebalan dengan menciptakan penghalang fisik di sekitar sel kanker. Ini juga mempromosikan aktivasi dan agregasi trombosit melalui faktor koagulasi (trombin dan faktor jaringan), reseptor adhesi (glikoprotein, integrin), faktor pertumbuhan (VEGF, TGF, PDGF), Protease (MMP, katepsin), sialomusin (podoplanin), dan mediator terlarut (ADP, tromboksan) (Meikle et al., 2016) (**Gambar 2**).



Gambar 2. Mekanisme sel tumor dalam aktivasi dan agregasi trombosit (Braun et al., 2021)



Trombin terbukti dihasilkan oleh sel kanker. Trombosit yang teraktivasi trombin mengekspresikan faktor yang memfasilitasi kontak dengan sel tumor dan pada gilirannya meningkatkan TCIPA melalui aktivasi penuh reseptor membran spesifik pada trombosit (Jurasz et al., 2004). Di sisi lain, TF pada permukaan sel kanker dan mikropartikel yang berasal dari tumor dapat memicu kaskade koagulasi ekstrinsik dan aktivasi trombosit (Adams et al., 2015). Glikoprotein IIb-IIIa (GPIIb-IIIa) adalah reseptor membran trombosit yang penting pada kanker. Trombosit yang direkrut dalam TCIPA dapat melekat pada permukaan sel tumor melalui jembatan GPIIb-IIIa-fibrinogen untuk menghindarkan sel tumor dari sistem imun, yang berlanjut terhadap kontribusi perkembangan tumor dan metastasis. Selain itu, integrin $\alpha\beta 3$ diekspresikan dalam sel kanker payudara dan dapat memengaruhi TCIPA dengan mengikat sel tumor ke trombosit melalui fibrinogen (Felding-Habermann et al., 2001). ADP ditemukan diekspresikan pada sel kanker dan terlibat dalam TCIPA. ADP memiliki kapasitas untuk berkomunikasi dengan reseptor trombosit P2Y₁₂ dan P2Y₁ yang mengakibatkan aktivasi agregasi trombosit dan perubahan bentuk serta pelepasan tromboksan A₂ oleh trombosit dan beberapa faktor pertumbuhan lainnya. Thromboxane A₂, eicosanoid agregat-platelet yang kuat, juga dihasilkan selama TCIPA dan merangsang agregasi platelet baik pada hewan maupun manusia (Strasenburg et al., 2022).

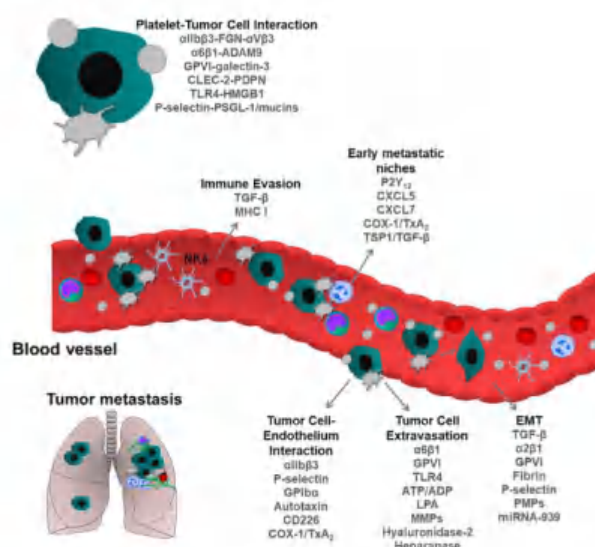
Agregasi trombosit yang diinduksi melalui jalur trombin menyebabkan pelepasan seluruh konten dari α -granula trombosit termasuk PDGF dan VEGF. VEGF meningkatkan ekspresi molekul adhesi dan faktor koagulasi. Ekspresi MMP-2 pada permukaan sel kanker dijelaskan dalam studi yang dilakukan pada fibrosarcoma dan kolorektal dan kanker payudara di mana trombosit dan MMP-2 mempromosikan proses TCIPA (Yu et al., 2021). Selain itu, sel kanker secara tidak langsung dapat mengaktifkan trombosit dalam lingkungan mikro tumor. Studi terbaru telah menyoroti keterlibatan perangkat ekstraseluler neutrofil (NET) dalam trombosis terkait kanker. G-CSF yang berasal dari tumor mempromosikan produksi neutrofil darah dan membentuk NET, yang menyebabkan aktivasi trombosit menuju trombositosis (Demers et al., 2012). Dalam fungsinya dalam agregasi



trombosit, fibroblas terkait kanker mengekspresikan podoplanin, protein yang diketahui menyebabkan aktivasi dan agregasi trombosit, disebut sebagai aktivasi trombosit yang diinduksi sel tumor, melalui reseptor lektin tipe-C (Suzuki-Inoue, 2019).

2.5.2 Promosi Karsinogenesis akibat Trombositosis

Trombosit dapat memainkan peran penting dalam pertumbuhan, metastasis, dan pertahanan sel kanker (Dajani et al., 2009). Pemahaman mengenai peran trombosit dalam karsinogenesis meliputi lima tahap utama yakni (**Gambar 3**):



Gambar 3. Interaksi trombosit dan sel tumor (Yu et al., 2021)

1. *Tumor cell-induced platelet aggregation (TCIPA)*

Sel tumor dapat memicu aktivasi dan agregasi trombosit, baik secara langsung melalui interaksi reseptor-ligan maupun secara tidak langsung melalui pelepasan granula dari trombosit yang teraktivasi (Asghar et al., 2019). Secara langsung, terdapat beberapa reseptor pada trombosit yang telah dikenal luas dapat melakukan interaksi dengan ligan pada sel kanker (*circulating tumor cells*). TCIPA secara harafiah adalah interaksi antara sel tumor yang bersirkulasi dengan trombosit (Labelle et al., 2014). Secara spesifik, beberapa reseptor trombosit yang ditemukan dengan ligan sel tumor adalah:



- Reseptor trombosit $\alpha\text{IIb}\beta 3$ berinteraksi dengan $\alpha\text{V}\beta 3$ sel tumor melalui kompleks fibrin-fibrinogen atau fibrin-fibronektin (Desgrosellier and Cheresh, 2010).
- Reseptor trombosit $\alpha 6\beta 1$ mengikat ADAM9 pada sel tumor, meningkatkan aktivasi trombosit dan ekstrasvasasi sel tumor (Mammadova-Bach et al., 2016).
- Toll-like receptor (TLR) 4 pada trombosit berinteraksi dengan HMGB1 pada trombosit dan mempromosikan metastasis sel tumor (Yu et al., 2014).
- Reseptor trombosit P-selektin berinteraksi dengan PSGL-1 sel tumor dan mempromosikan TCIPA (Tinoco et al., 2017).
- Reseptor trombosit CLEC-2 dengan interaksi pada podoplanin tumor memicu TCIPA, trombosis pada pembuluh darah tumor, dan fasilitasi metastasis (Shirai et al., 2017).
- Reseptor GVPI berinteraksi dengan galektin 3 pada sel tumor mempromosikan TCIPA (Turpin et al., 2014).

Secara tidak langsung, molekul yang disekresi dari trombosit, mikrovesikel, ditemukan berperan penting dalam TCIPA. Dengan pemicu *shear stress* vaskular atau sitokin proinflamasi dari tumor, trombosit akan dapat teraktivasi dan mensekresikan konstituen sitoplasmik yang disebut dengan mikropartikel trombosit (PMP) (Palacios-Acedo et al., 2019). PMPs disusun oleh mikroRNA yang bervariasi, berkontribusi dalam TCIPA, kemotaksis, angiogenesis, stimulasi mitogen-activated protein kinases (MAPK) dan meningkatkan proliferasi sel (Janowska-Wieczorek et al., 2005).

Selain itu, mekanisme tidak langsung trombosit dalam memicu TCIPA adalah melalui aktivitas *platelet aggregating activity* (PAA) dan *procoagulant activity* (PCA) dari sel tumor. Kedua aktivitas ini memiliki kemampuan konversi protrombin ke trombin dan mempromosikan jalur koagulasi. Sel tumor juga mengekspresikan *tissue factor* yang menginisiasi jalur koagulasi ekstrinsik dan memicu agregasi trombosit (Hassan et al., 2023).

Interaksi sel tumor dengan endotel

merupakan prioritas sel tumor yang memasuki aliran darah mati dalam waktu singkat akibat pengaruh sistem kekebalan tubuh dan perubahan mekanis aliran



darah. Hanya sejumlah kecil sel tumor dengan viabilitas tinggi dan potensi metastasis yang berinteraksi dengan trombosit dan sistem koagulasi dalam aliran darah dapat membantu membentuk gumpalan kanker kecil yang lolos dari pembersihan kekebalan, sehingga bermetastasis ke tempat yang jauh (Bian et al., 2022). Namun, tidak seluruh proses karsinogenesis berlangsung demikian di mana lingkungan proliferasi kanker pankreas dapat menolak trombosit, dan tidak berhubungan dengan afinitas “homing” yang kuat. Selain itu, efek berbeda yang dimediasi oleh trombosit teraktivasi diamati pada model kanker payudara dan kanker pankreas (Lou et al., 2015).

TCIPA menandakan trombosit yang menyelimuti sel tumor, sehingga membentuk suatu benteng pertahanan trombus yang melindungi sel kanker dan membuat sel kanker tidak dapat dikenali oleh sistem imun (Bambace and Holmes, 2011). TCIPA diperkuat dengan interaksi antara baik sel tumor itu sendiri, trombosit, atau kompleks tumor-trombosit dengan molekul adhesi di sel endotel, yang pada hal ini dijumpai oleh PECAM-1 dan CD31 (Leblanc and Peyruchaud, 2016). Selain itu, musin pada karsinoma berikatan dengan sekret trombosit, menginduksi pelepasan cathepsin G, dan menyebabkan aktivasi trombosit lebih lanjut (Shao et al., 2011).

Belakangan, banyak dibahas mengenai asam lisofosfatidik (LPA) yang disekresi dari granula alfa trombosit teraktivasi, yang memicu invasi sel tumor dan meningkatkan permeabilitas endotel yang mempromosikan migrasi sel kanker transendotelial. Selain itu, juga terdapat sekresi eksoenzim dari trombosit seperti MMP, hialuronidase, heparanase yang dapat mendegradasi komponen kolagen matriks ekstraseluler sehingga sel kanker dapat secara efektif menembus lapisan subendotelial (Jayatilake and Hulett, 2020).

3. Penghindaran sel tumor dari sistem imun

Sel tumor yang terlepas dan masuk ke sirkulasi akan terbungkus oleh trombosit yang menyebabkan sel tumor dikenali sebagai sel tubuh inang. Selain itu, trombosit dapat mentransfer kompleks histokompatibilitas utama ke sel tumor, yang menyebabkan sel tumor meniru sel inang dan mengacaukan peran sel imun (Wirtz et al., 2011).



Trombosit mengeluarkan sejumlah besar faktor pertumbuhan dan kemokin pada saat aktivasi yang menyebabkan alergi sel NK bersama dengan downregulasi NKG2D (Kopp et al., 2009). TGF- β 1 menginduksi downregulasi imunoreseptor NKG2D mirip lektin tipe C pada sel NK, sehingga sel NK tidak dapat diaktifkan. (Viel et al., 2016). Natural killer cell group 2D (NKG2D) adalah reseptor permukaan sel NK yang mengaktifkan sel NK dalam darah, dan platelet mendorong sel tumor untuk mengeluarkan ligand yang dapat berikatan dengan reseptor NKG2D, dengan demikian menyamarkan epitop pengenalan sel NK terhadap sel tumor. Pada saat yang sama, beberapa peristiwa aktivasi sinyal juga signifikan terhambat, seperti degranulasi sel NK dan produksi IFN- γ , yang efektif menghambat pembersihan imun sel NK terhadap sel tumor. Selain itu, ektosom yang dilepaskan dari trombosit dilaporkan menyebabkan disfungsi sel NK dengan menekan ekspresi reseptor permukaan sel (NKG2D, NKp30, DNAM-1) sel NK (Sadallah et al., 2016). Platelet berinteraksi dengan sel tumor, menyebabkan sekresi MICA dan MICB ke dalam mikro lingkungan tumor, yang dapat menghambat ekspresi reseptor NKG2D pada sel NK, mengakibatkan terhambatnya aktivasi sel NK dan pelarian imun sel tumor.

TGF- β matur dapat meningkatkan regulasi ekspresi Foxp3 yang membuat sel T efektor menjadi immunosupresif. TGF- β menekan diferensiasi sel T sitotoksik dan meningkatkan sel T regulator yang selanjutnya menghambat aktivasi sel NK dan sel T (Flavell et al., 2010). Selama interaksi antara trombosit dan sel NK, sel tumor juga mengekspresikan reseptor permukaan trombosit normal, yang mencegah sel NK mengenali sel tumor, sehingga menyebabkan pelepasan kekebalan tumor dan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup dini sel kanker metastatik (Metelli et al., 2018). Baru-baru ini telah disoroti bahwa sel tumor juga dapat mengubah profil RNA trombosit. Mekanisme pasti dari hal ini belum dipahami dengan baik. Salah satu mekanismenya mungkin melalui sel kanker yang melepaskan RNA ke lingkungan lokalnya, kemungkinan melalui eksosom yang berasal dari tumor, dan mentransfer RNA mutan ke dalam trombosit (Skog et al., 2008).



Di sisi lain, trombosit dapat menginduksi resistensi apoptosis dengan mengaktivasi aksis *Yes-associated protein 1* (YAP1) via the RhoA-MYPT1-PP1 (Haemmerle et al., 2018). Lebih lanjut, trombosit mampu melindungi sel kanker dari apoptosis yang diinduksi obat antikanker dan penghambatan siklus sel. Trombosit memfasilitasi proses perbaikan DNA dan ekspresi MAPK p38 dan JNK-p54 yang memediasi proliferasi, diferensiasi, kelangsungan hidup, dan migrasi sel kanker (Dhillon et al., 2007). Trombosit juga dapat mengganggu siklus sel pada fase G0/G1. Peran trombosit dalam perkembangan tumor sangat kompleks dan beragam sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut (Pu et al., 2021)

4. Angiogenesis

Pertumbuhan dan metastasis tumor bergantung pada pembentukan pembuluh darah baru. Diketahui bahwa sel tumor tidak dapat tumbuh melebihi ukuran 2-3 mm tanpa jaringan pembuluh darah baru. Pembuluh darah ini diperlukan tidak hanya untuk menopang dan memberi nutrisi pada sel tumor yang memungkinkan invasi, ekstrasvasasi, dan penyebaran lebih lanjut. Angiogenesis tumor meliputi pertumbuhan pembuluh darah, pertumbuhan sel endotel intususepsi, remodeling dan diferensiasi menjadi arteriol, venula, dan kapiler untuk mendukung pertumbuhan tumor (Michael et al., 2017).

Trombosit mengandung lebih dari 30 protein penting yang mengatur angiogenesis. Trombosit yang teraktivasi melepaskan butiran alfa yang memiliki faktor pro-angiogenik, seperti VEGF, faktor pertumbuhan epidermal (EGF), faktor pertumbuhan fibroblas dasar (bFGF), faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF), matriks metalloproteinase (MMPs) untuk mendorong angiogenesis tumor, meningkatkan kemungkinan metastasis jauh sel tumor. Bergantung pada rangsangan eksternal, trombosit dapat secara selektif melepaskan faktor-faktor ini untuk merangsang atau menghambat pembentukan pembuluh darah pada tumor yang sedang tumbuh dengan sekresi faktor anti-angiogenik, seperti angiotensin-1 (ANGPT1), sphingosine 1-phosphate (S1P), trombospodin-1 (TSP1).) dan endostatin (Battinelli et al., 2011).

EGF adalah salah satu protein angiogenik terpenting yang diangkut dan dilepaskan oleh trombosit. PDGF diperlukan untuk pertumbuhan sel otot



polos, fibroblas, dan sel glial. Faktor angiogenik VEGF trombosit terdiri dari lebih dari 80% dari total VEGF yang bersirkulasi pada pasien kanker serta individu sehat. Dalam kondisi fisiologis, protein mendorong penyembuhan luka. (Palacios-Acedo et al., 2019).

Adhesi antara sel endotel pembuluh darah dan tumor dilanjutkan dengan sel tumor yang kemudian menembus dinding kanal kapiler dan mengikuti sirkulasi darah ke organ target. Mekanisme tindakan khususnya adalah sebagai berikut: (1) CD97 adalah reseptor terhubung protein G adhesi (GPCR) dan mengungkapkan antigen tumor secara berlebihan dalam berbagai jenis kanker. Interaksi CD97-trombosit mengoordinasikan invasi tumor dan kontraksi sel endotel, yang mengakibatkan peningkatan ruang antar sel dan mempromosikan difusi sel tumor ke dalam sirkulasi darah. (2) Setelah diaktifkan, trombosit mengeluarkan prostaglandin, yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskular. (3) Galectin-3 pada permukaan tumor berikatan dengan glikoprotein trombosit 4 (GPVI), yang dapat menyebabkan serangkaian perubahan, seperti aktivasi trombosit, perubahan bentuk, degranulasi, dan sekresi ATP. ATP yang dilepaskan kemudian berinteraksi dengan reseptor purin endotel P2Y2, sehingga meningkatkan permeabilitas vaskular dan lebih lanjut meningkatkan migrasi silang sel tumor melalui endotel. Setelah interaksi antara trombosit dan sel tumor, trombosit mengeluarkan faktor kemotaktik CXCL5 dan CXCL7, dan granulosit direkrut oleh kemokin CXCL5/7 yang berasal dari trombosit melalui reseptor granulosit CXCR2. Trombosit dan granulosit direkrut secara teratur ke sel tumor untuk membentuk "niche metastasis awal", yang mempromosikan migrasi tumor keluar dari sel endotel. Kesimpulannya, interaksi antara trombosit dan sel tumor menciptakan kondisi yang menguntungkan untuk migrasi silang sel tumor melalui endotel (Wang et al., 2022).

Molekul yang diekspresikan pada trombosit juga dapat berpartisipasi dalam angiogenesis. CD40L yang larut juga mengikat CD40 yang diekspresikan pada trombosit, selanjutnya mengaktifkan trombosit. CD40L menstimulasi sel-sel progenitor endotel, meningkatkan sekresi MMP-9 dari sel-sel ini memungkinkan melalui jalur pensinyalan p38 MAPK, yang mendukung angiogenesis (Bou Khzam et al., 2013). Trombosit dapat berinteraksi

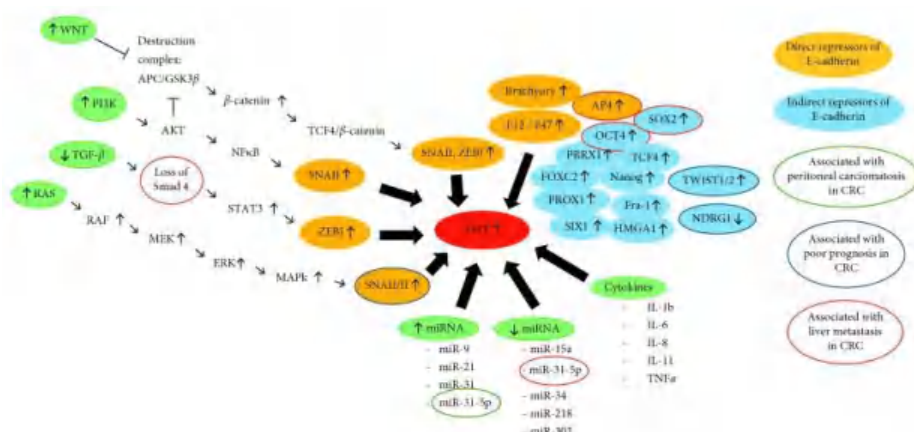


dengan sel endotel inang melalui GPIIb/IIIa, sebuah kompleks integrin yang diekspresikan pada trombosit, yang berperan penting dalam spouting sel endotel yang dimediasi oleh trombosit (Triksa et al., 2002).

Kemudian, protein butiran trombosit tidak hanya mendorong pertumbuhan pembuluh darah tumor, namun mencegah pendarahan tumor, mungkin dengan menjaga integritas suplai pembuluh darah tumor yang ada (Cho et al., 2021). Meskipun mekanisme pasti yang mendasari fenomena ini belum sepenuhnya dijelaskan, hal ini tampaknya terjadi secara independen dari pembentukan trombus (Li et al., 2014c).

5. Transisi epitel-mesenkim (EMT)

Transisi sel epitel-mesenkim sel kanker (EMT) dianggap sebagai mekanisme sentral dimana sel epitel yang ditransformasikan menjadi lebih invasif. Transisi epitel-mesenkim (EMT) adalah program kunci yang memungkinkan sel epitel yang diam untuk kehilangan adhesi sel-sel mereka dan memperoleh sifat-sifat mesenkim yang penting untuk invasi dan metastasis. Ini termasuk peningkatan mobilitas, invasivitas, peningkatan resistensi terhadap apoptosis, serta degradasi dan produksi komponen matriks ekstraseluler (Cao et al., 2015). Regulasi EMT terjadi pada berbagai tingkat molekuler (**Gambar 4**). Proses EMT dipicu oleh sejumlah sinyal ekstraseluler dalam mikro lingkungan tumor dengan aktivasi selanjutnya dari semua jalur sinyal intrinsik sel kanker utama.



Gambar 4. Regulasi EMT pada berbagai tingkat molekuler (Xu et al., 2018)



Proses transisi epitel-mesenkim (EMT) membantu sel kanker untuk memperoleh sifat sel ganas termasuk motilitas sel, invasif, dan resistensi terhadap apoptosis. Trombosit memiliki kemampuan untuk mempercepat EMT melalui jalur sinyal TGF β , melalui aktivasi jalur TGF β /Smad dan NF- κ B dalam promosi metastasis (Yu et al., 2021).

Sel kanker epitel mengubah morfologinya karena kehilangan kontak dengan membran basal dan membentuk lapisan sel mesenkim primer melalui EMT. Menariknya, proses EMT dapat bersifat reversibel dan sel mesenkim primer juga dapat bertransformasi menjadi sel epitel, begitu pula sebaliknya. Sel tumor yang diobati dengan trombosit mengalami penurunan regulasi kadar E-cadherin, dan hilangnya kadar E-cadherin dianggap sebagai peristiwa mendasar dalam EMT (Yang et al., 2020).

Interaksi TGF- β yang diturunkan dari trombosit dan interaksi sel tumor-trombosit mengaktifkan TGF- β dan penambah rantai ringan faktor nuklir kappa dari jalur sel B teraktivasi (NF- κ B) dalam sel kanker, sehingga menghasilkan EMT. Baru-baru ini, aktivator NF- κ B, TRAF, TBK1 juga diidentifikasi sebagai mediator EMT yang diinduksi trombosit. Sel tumor dengan fenotipe yang berubah melintasi membran basal dan endotel vaskular, berpindah ke organ target (Braun et al., 2021).

Trombosit yang teraktivasi menegurkan ATP dan MMP, yang menginduksi terbukanya penghalang endotel vaskular dan menurunkan struktur membran basal vaskular, mendorong sel tumor menyusup ke pembuluh darah dan menyerang lingkungan sekitarnya (Rodrigues and Granger, 2015). Selain itu, proses inflamasi sistemik pada tumor dan lingkungan ekstrasvaskuler yang kaya akan trombosit-fibrin mengaktifkan dengan kuat sel-sel inflamasi usus melalui integrin α 2 dan interaksi ini dapat mendukung pelepasan berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan sehingga selanjutnya mendukung EMT (Cheng et al., 2021). Protease katepsin pada trombosit yang terlokalisasi pada di vesikel endosom atau lisosom sebagai ekso-enzim terlarut, dan dapat mempromosikan EMT (Steinbrecher et al., 2010).

Penelitian Trombositosis Pada Kasus Kanker secara Umum

tan jumlah trombosit, bahkan pada tingkat normal, dikaitkan dengan tan insiden kanker pada populasi secara umum. Sebuah studi kohort



prospektif di Inggris oleh Bailey et al. (2017) menunjukkan bahwa risiko kanker meningkat menjadi 18,1% (95% CI = 15,9 hingga 20,5) untuk pria dan 10,1% (95% CI = 9,0 hingga 11,3) untuk wanita dengan trombositosis. Kanker paru-paru dan kolorektal lebih sering didiagnosis dengan trombositosis (Bailey et al., 2016).

Di Amerika, Giannakeas et al. (2022) menunjukkan bahwa trombositosis berhubungan erat dengan ditemukannya diagnosis kanker, terutama kanker kolon, paru, ovarium, dan lambung, terutama trombositosis 6 bulan sebelum kanker terdiagnosis. OR untuk kategori jumlah trombosit sangat tinggi adalah 4,38 (95% CI, 4,22-4,54) untuk kanker kolong 4,37 (95% CI, 4,22-4,53) untuk kanker paru, 4,62 (95% CI, 4,19-5,09) untuk kanker ovarium, dan 4,27 (95% CI, 3,91-4,66) untuk kanker lambung (Giannakeas et al., 2022). Lebih lanjut, Ankus et al. (2018) menunjukkan bahwa kejadian kanker meningkat 2,6% pada subjek dengan hitung trombosit $325-349 \times 10^9/L$; 3,7% pada subjek dengan hitung trombosit $350-374 \times 10^9/L$; dan 5,1% pada subjek dengan hitung trombosit $375-399 \times 10^9/L$ (Ankus et al., 2018). Di Turki, Karagoz et al. (2010) menunjukkan bahwa jumlah trombosit ($p=0,025$) dan trombositkrit (Pct) ($p<0,001$) meningkat secara signifikan pada pasien CRC dibandingkan dengan subjek sehat tetapi tidak ada perbedaan MPV dan PDW .

2.6 Hubungan Indeks Trombosit dengan Stadium Kanker Kolorektal

Interaksi antara trombosit dan kanker jelas bersifat timbal balik. Trombosit mempunyai efek stimulasi terhadap perkembangan kanker. sementara pada saat yang sama, adanya karsinogenesis mempengaruhi berbagai karakteristik dan fungsi trombosit. Tumor ganas telah terbukti meningkatkan jumlah dan fungsi trombosit untuk memicu perkembangan kanker (Lin et al., 2014). Sebaliknya, trombosit secara langsung maupun tidak langsung mendukung perkembangan tumor dan metastasis. Sejumlah faktor pertumbuhan yang mendukung pertumbuhan tumor, angiogenesis dan metastasis dilepaskan dari trombosit (Goubran et al., 2013).

Bukti keterlibatan platelet dalam kanker kolorektal didukung oleh berbagai studi epidemiologi dan observasi klinis yang menunjukkan bahwa interaksi antara platelet dan kanker kolorektal dapat memengaruhi perkembangan, invasi, dan prognosis kanker tersebut. Beberapa bukti meliputi:

- Eksperimen Laboratorium



Studi in vitro telah menunjukkan bahwa platelet dapat memfasilitasi adhesi dan invasi sel kanker kolorektal. Interaksi ini dapat meningkatkan mobilitas sel kanker dan membantu mereka menyebar ke jaringan sekitarnya.(Cariello et al., 2021, Moore and Emerson, 2012)

2. Studi Histopatologi

Analisis histopatologi dari sampel jaringan tumor kolorektal sering menunjukkan kehadiran platelet di sekitar tumor atau dalam pembuluh darah yang mengalir ke tumor. Pemeriksaan histopatologi adenokarsinoma kolon, menunjukkan agregat trombosit sepanjang epitelium usus . Adanya interaksi antara trombosit dan sel kanker ini dibuktikan dengan agregat trombosit sepanjang epitelium usus dan kolokalisasi CD44/P-selectin pada adenokarsinoma kolon. Hal ini menunjukkan kehadiran yang kuat dari trombosit di dalam mikro lingkungan tumor dan interaksi antara trombosit dan sel-sel usus dalam kanker.(Cariello et al., 2021)

3. Analisis sel kanker bersirkulasi (*Circulating Tumor Cell*)

Terdapat sejumlah bukti yang menunjukkan bahwa platelet mempengaruhi circulating tumor cell (CTC). Beberapa studi telah mengamati efek platelet terhadap sirkulasi dan metastasis sel tumor. Berikut adalah beberapa contoh bukti yang mendukung peran platelet dalam mempengaruhi CTC (Anvari et al., 2021):

a. Studi in vitro. Penelitian in vitro telah menunjukkan bahwa penempelan platelet pada sel tumor dapat meningkatkan invasivitas dan kemotaksis CTC. Selain itu, penempelan platelet juga dapat melindungi sel tumor dari kerusakan mekanis dan deteksi oleh sel imun.

b. Percobaan hewan. Beberapa studi menggunakan model hewan telah menunjukkan bahwa penempelan platelet pada sel tumor dapat meningkatkan kemampuan sel tumor untuk membentuk metastasis. Misalnya, penelitian pada tikus yang diinjeksi dengan sel tumor manusia menunjukkan bahwa penempelan platelet pada sel tumor meningkatkan jumlah dan ukuran metastasis.

Analisis darah pasien. Analisis darah pasien yang menderita kanker juga lah memberikan bukti tentang interaksi antara platelet dan CTC. Studi lah menunjukkan bahwa tingkat agregasi platelet yang tinggi atau tingkat



platelet yang tinggi dalam darah pasien terkait dengan peningkatan risiko metastasis dan hasil yang buruk pada beberapa jenis kanker.

d. Inhibisi platelet. Penghambatan aktivitas platelet telah terbukti mengurangi invasivitas dan kemampuan metastasis sel tumor. Beberapa penelitian telah menggunakan obat penghambat platelet, seperti aspirin atau antagonis reseptor GPIIb/IIIa, dan menunjukkan efek penghambatan terhadap penyebaran sel tumor.

e. Pengamatan mikroskopis. Pengamatan mikroskopis dari darah pasien dengan metode yang disebut "cytometric bead array" telah menunjukkan adanya agregat platelet-CTC. Hal ini menunjukkan bahwa platelet dapat berinteraksi dan menempel pada CTC dalam sirkulasi.

Penelitian mengenai hubungan indeks trombosit dengan stadium kanker kolorektal di Indonesia masih terbatas. Kebanyakan penelitian mengambil data hubungan trombositosis dengan survival pasien kanker kolorektal. Mayoritas penelitian menunjukkan hasil yang bervariasi.

2.6.1 Hubungan Hitung Trombosit dengan Stadium Kanker Kolorektal

Di Kanada, penelitian retrospektif Ramjeesingh et al. (2016) pada 1096 pasien menunjukkan bahwa sebanyak 222 (20.3%) mengalami trombositosis ($>400 \times 10^9/L$). Trombositosis tidak berhubungan dengan usia, jenis kelamin, komorbiditas, dan indeks massa tubuh. Namun, perbedaan yang signifikan secara statistik ditemukan antara trombositosis dengan subjek yang terdiagnosis pada stadium 4 ($p < 0,0001$). Trombositosis juga berhubungan dengan kelangsungan hidup secara keseluruhan (1 tahun: 71,6% vs 88,1%, $p < 0,0001$; 2 tahun: 58,1% vs 78,1%, $p < 0,0001$; 5 tahun: 48,2% vs 64,7%, $p < 0,0001$) (Ramjeesingh et al., 2016).

Lin et al. (2012) menunjukkan bahwa peningkatan hitung trombosit menunjukkan korelasi yang signifikan secara statistik dengan pembesaran KGB ($p=0,016$), metastasis jauh ($p=0,014$), invasi vaskular ($p=0,025$), invasi perineural ($p=0,016$), dan stadium klinis TNM ($p=0,014$) di CRC. Selain itu, kelangsungan hidup 5 tahun pasien dengan dan tanpa trombositosis berbeda secara signifikan (13% vs 56%, $p=0,001$) (Lin et al., 2012).



Sebuah studi retrospektif di Hungaria oleh Josa et al. (2015) menunjukkan bahwa jumlah trombosit menurun secara signifikan setelah pengangkatan tumor pada 336 pasien yang menjalani operasi reseksi ($p < 0,001$). Trombositosis pra operasi merupakan penanda signifikan *overall survival* (HR 2,2;

$p < 0,001$), bahkan signifikan secara independen setelah analisis multivariat dengan kontrol stadium, ukuran tumor, usia, jenis kelamin, dan lokasi tumor (Josa et al., 2015).

Meta analisis Rao et al. (2018) dari 9 studi kohort retrospektif pada 3413 subjek dengan kanker kolorektal menunjukkan bahwa nilai hitung trombosit yang tinggi berhubungan dengan survival yang lebih rendah (HR 2,11; 95%CI 1,68-2,65) dan DFS yang lebih rendah (HR 2,51; 95%CI 1,84-3,43). Akan tetapi, dalam analisis subkelompok, peneliti menemukan bahwa terdapat potensi heterogenitas di antara penelitian yang disertakan, mungkin karena ukuran sampel pada beberapa penelitian, terutama kelompok dengan jumlah trombosit yang tinggi (Rao et al., 2018).

Meta analisis Long et al. (2016) dari 36 studi menunjukkan bahwa nilai hitung trombosit yang tinggi berhubungan secara signifikan dengan survival yang lebih buruk (HR = 1,837; 95%CI 1,497-2,255; $p = 0,000$) dan DFS yang lebih buruk (HR = 1,635, 95%CI 1,237-2,160, $p = 0,001$) pada pasien kanker kolorektal. Dalam analisis subkelompok, hubungan ini juga dikonfirmasi masih berhubungan secara signifikan dengan survival kanker kolorektal dengan setiap karakteristik (Long et al., 2016).

Di Amerika, penelitian retrospektif Guo et al. (2014) pada 310 pasien dengan CRC mengambil *cut off* trombositosis (*cut off* $400 \times 10^9/L$). Kejadian trombositosis ditemukan pada 75% pasien dengan stadium lanjut (stadium III dan IV). Tidak ada pasien dengan kanker stadium I yang mengalami peningkatan jumlah trombosit saat diagnosis. Lebih lanjut, ditemukan hubungan signifikan antara jumlah trombosit dengan kedalaman invasi kanker kolorektal ($p=0,001$) dan *overall survival* ($p<0,02$) dengan rasio hazard 2,2 (Guo et al., 2014).

2.6.2 Hubungan MPV dengan Stadium Kanker Kolorektal

Penelitian retrospektif Wodarczyk M, et al. (2016) di Polandia tahun 2008-2015 pada 130 pasien dengan kanker rektum menunjukkan bahwa MPV dapat menjadi biomarker progresivitas kanker rektum yang bermakna. Pada pasien dengan kanker rektum, nilai PC, MPV, dan PLR ditunjukkan masing-masing sebesar 246

,65 $\pm$ 0,79; 228,9 $\pm$ 119,2 yang berbeda dengan kontrol dengan nilai masing-masing sebesar 251 $\pm$ 28; 11,41 $\pm$ 0,76; dan 194,8 $\pm$ 118,2. Hanya MPV yang berbeda secara signifikan diantara kedua kelompok ($p<0,002$ AUC 0,745; $p=0,008$ dena AUC 0,608). Lebih lanjut, peneliti



membandingkan nilai MPV setelah dan sebelum reseksi, di mana ditemukan bahwa nilai MPV secara signifikan meningkat pada subjek dengan kanker rektum setelah menjalani operasi ($11,21 \pm 0,82$ vs $10,65 \pm 0,79$; $p < 0,001$) (Włodarczyk et al., 2016).

MPV ditemukan dapat membedakan pasien kanker dan polip kolon. MPV secara signifikan lebih rendah pada kanker kolorektal dibandingkan polip adenomatous ($p = 0,002$) dan kontrol sehat ($p < 0,001$), MPV/PC lebih rendah pada kanker kolorektal dibandingkan dengan polip adenomatous dan kontrol sehat ($p < 0,001$) (Wu et al., 2019).

Penelitian retrospektif Li et al. (2014) menunjukkan bahwa subjek yang menderita kanker kolorektal memiliki nilai MPV yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. Korelasi positif antara MPV dan stadium TNM. Selanjutnya, setelah kontrol faktor risiko lainnya, OR (95%CI) untuk kanker usus besar menurut kuartil MPV masing-masing adalah 1,000; 2,238 (1,014-4,943); 3,410 (1,528-7,613), dan 5,379 (2,372-12,198). Lebih lanjut, juga ditemukan Nilai MPV menurun secara signifikan setelah subjek menjalani reseksi tumor ($11,4$ fL vs $10,7$ fL; $p < 0,001$). (Li et al., 2014b)

Kontradiksi dengan penelitian di atas, Kopija dkk. (2020) dalam mengeksplorasi hubungan potensial antara indeks trombosit (jumlah trombosit, PLR, MPV, rasio MPV/PC) dan gambaran klinikopatologis pasien kanker kolorektal tidak menemukan hubungan antara indeks trombosit dengan tingkat histologis tumor, lokasi tumor primer, dan jenis kelamin (Copija et al., 2020).

2.6.3 Hubungan PDW dengan stadium kanker kolorektal

Penelitian Li et al. (2019) menunjukkan bahwa nilai PC lebih tinggi secara signifikan pada pasien dengan stadium T lanjut (242 ± 88 vs 279 ± 102 ; $p = 0,035$), tetapi tidak ada hubungan dengan stadium N dan M. Di sisi lain, nilai PDW lebih rendah secara signifikan pada pasien dengan stadium N positif ($17,2 \pm 0,8$ vs $17,5 \pm 1,0$; $p = 0,034$) dan metastasis ($16,9 \pm 0,9$ vs $17,4 \pm 1,0$; $p < 0,001$). Lebih lanjut, *cut off point* PDW kurang dari 16,5 ditunjukkan menjadi prediktor signifikan untuk metastasis dengan AUC 0,712; sensitivitas 51%, dan spesifisitas 85,2%. Tidak

ada hubungan antara MPV dengan stadium TNM (Li et al., 2019).

Hubungan PCT dengan stadium kanker kolorektal

(2018) pada 783 subjek dengan kanker kolorektal menunjukkan bahwa PCT secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan kanker kolorektal



dibandingkan subjek sehat atau subjek dengan adenoma kolorektal ($p < 0.001$ dengan sensitivitas dan spesifisitas 62% dan 72%, 69% dan 59%, serta 64% dan 80%). Variabel PC dan PCT ditemukan berhubungan signifikan dengan stadium kanker kolorektal ($p < 0.001$), tetapi tidak ditemukan hubungan antara MPV dan PDW dengan stadium kanker kolorektal. Nilai PC makin tinggi seiring dengan peningkatan stadium kanker kolorektal dengan nilai $238,9 \pm 5,6$; $275,5 \pm 6,2$; $278,5 \pm 4,9$; dan $284 \pm 8,7$. Nilai PCT juga ditemukan makin tinggi seiring dengan peningkatan stadium dengan nilai $0,237 \pm 0,0065$; $0,266 \pm 0,0059$; $0,278 \pm 0,0056$; dan $0,282 \pm 0,0097$ (Zhu et al., 2018). Di sisi lain, Qian et al. (2019) menunjukkan bahwa PCT tidak berhubungan dengan stadium AJCC, bahkan bila TNM dinilai secara terpisah ($p = 0.189$) (Qian et al., 2019).

2.6.5 Hubungan Rasio MPV/PC dengan Stadium Kanker Kolorektal

Penelitian Wu et al. (2019) pada 186 subjek dengan kanker kolorektal menunjukkan nilai MPV/PC secara signifikan membedakan stadium TNM kanker kolorektal ($0,035 \pm 0,013$ vs $0,031 \pm 0,009$; $p = 0,021$), tetapi tidak berhubungan secara signifikan bila hanya ditinjau dalam stadium T dan M. Di sisi lain, nilai MPV ditemukan tidak berhubungan secara signifikan dengan stadium TNM. Namun, mereka menunjukkan bahwa kedua nilai tersebut dapat secara signifikan membedakan subjek dengan kanker kolorektal dibandingkan kontrol (Wu et al., 2019).

Penelitian retrospektif Zhang et al. (2023) di China pada 200 subjek dengan kanker kolorektal menunjukkan bahwa ada hubungan statistik yang bermakna antara rasio MPV/PC dengan stadium T dan N ($p = 0,0007$ dan $p = 0,0079$). Akan tetapi, rasio ini tidak bermakna untuk membedakan kanker kolorektal tanpa dan dengan metastasis ($p = 0,4597$). Pada T1-2 dan N0, rasio MPV/PC masing-masing didapatkan $0,053 \pm 0,01$ dan $0,051 \pm 0,01$. Di sisi lain, pada T3-4 dan N1, rasio MPV/PC masing-masing didapatkan $0,048 \pm 0,01$ dan $0,047 \pm 0,008$. Lebih lanjut, peneliti menunjukkan bahwa rasio MPV/PC dapat menjadi pembeda antara subjek dengan dan tanpa kanker kolorektal ($0,049 \pm 0,01$ vs $0,054 \pm 0,13$; $p < 0,001$; AUC 0,61; Sensitivitas 73%; Spesifisitas 68,5%) (Zhang et al., 2023).



BAB III

KERANGKA BERPIKIR, TEORI, KONSEP, dan HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Berpikir

Sel kanker dan trombosit memiliki komunikasi dua arah yang kompleks, di mana sel kanker ditemukan dapat memicu trombositosis dengan efek timbal balik yaitu kondisi trombositosis mendukung karsinogenesis bahkan metastasis. Proses inflamasi dan karsinogenesis dapat meningkatkan megakariopoiesis, di mana trombosit cenderung ditemukan dalam jumlah yang lebih banyak, bentuk yang lebih besar, dan volume yang lebih tinggi, yang direpresentasikan oleh hitung trombosit dan platelekrit.

Telah diketahui juga bahwa sel tumor yang bersirkulasi maupun mediator yang dilepaskan dapat berinteraksi dengan trombosit melalui interaksi reseptor-ligan $\alpha\text{IIb}\beta 3$ dengan $\alpha\text{V}\beta 3$, $\alpha 6\beta 1$ dengan ADAM9, TLR4 dengan HMGB1, P-selektin dengan PSGL-1, CLEC-2 dengan podoplanin, GPII dengan Galektin 3, sehingga trombosit teraktivasi. Trombosit yang teraktivasi memiliki bentuk lebih besar, beragregasi lebih cepat dengan kolagen, dan memiliki lebih banyak sekresi granul, lebih banyak reseptor glikoprotein Ib dan IIb/IIIa, dan terlebih lagi tingkat tromboksan A₂ yang lebih tinggi. Kondisi ini banyak ditemukan dapat direpresentasi oleh nilai MPV dan PDW.

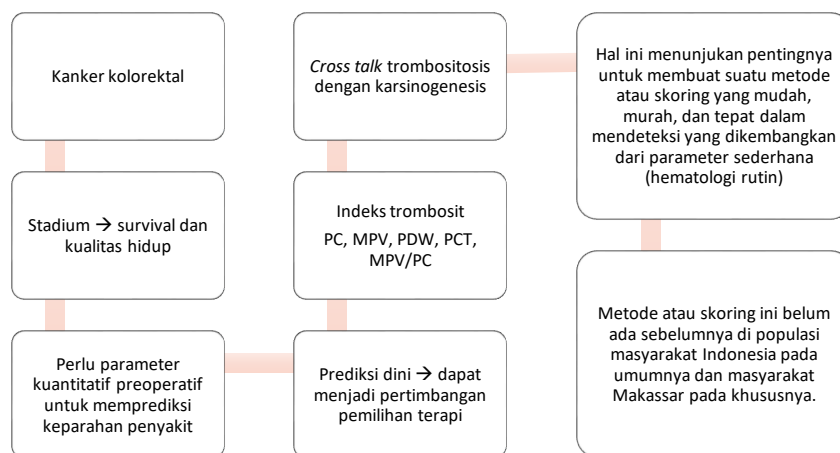
Trombosit yang teraktivasi akan memediasi perlekatan trombosit lain untuk menyelimuti sel tumor dengan mekanisme *platelet cloacking* dengan membentuk kompleks *tumor cell-induced platelet aggregation (TCIPA)*. Selain dapat bertahan dari *shear stress*, TCIPA dapat menghindari pengenalan sel inang karena dianggap sebagai *self-antigen*. Terjadi sekresi banyak mediator inflamasi. TGF β /SMAD, Wnt/ β catenin, Notch, NF κ B akan memicu faktor transkripsi Snail, Twist, dan ZEB, sehingga mempromosikan transisi epitel-mesenkim. MICA dapat menurunkan aktivitas sel NK serta TGF β meningkatkan regulasi sel T dan Foxp3 yang dapat menurunkan sitotoksitas sel T terhadap sel tumor. Selain itu, aktivasi *genetic growth factors* memicu angiogenesis diikuti dengan matriks protease yang membantu sel tumor menginvasi melalui pemecahan ekstraseluler endotel membran basalis. Transfer MHC I dan perubahan



profil RNA juga dapat melindungi sel tumor dari sistem imun. Ketiga peristiwa penting yaitu transisi epitel-mesenkim, penghindaran dari sistem imun, dan angiogenesis ini menjadi mekanisme trombositosis dalam memicu karsinogenesis.

Konsep ini dapat menjadi dasar untuk menentukan hubungan indeks trombosit dengan progresivitas kanker kolorektal secara dini (stadium kanker kolorektal). Indeks trombosit meliputi hitung trombosit (PC), *mean platelet volume* (MPV), *platelet distribution width* (PDW), *plateletcrit* (PCT) dan rasio MPV/PC. Jumlah trombosit yang tinggi telah dikaitkan dengan peningkatan metastasis dan hasil yang lebih buruk pada berbagai jenis kanker.

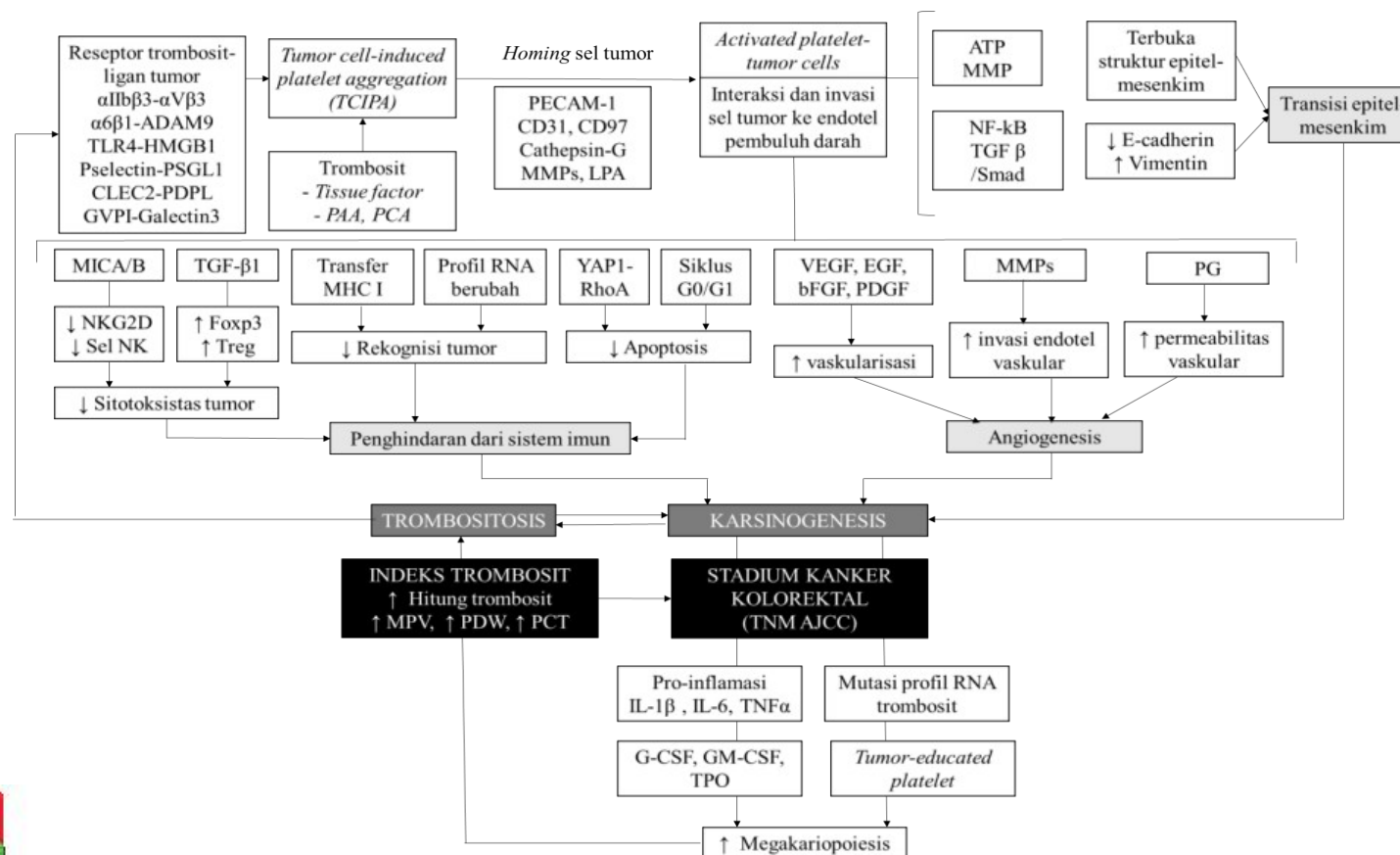
Pemeriksaan hematologi rutin otomatis adalah salah satu tes yang paling sering dilakukan di laboratorium klinis. Biayanya yang relatif rendah, reproduktifitas yang tinggi, dan fleksibilitas menjadikannya cocok untuk kegunaan klinis. Indeks platelet didapatkan dari pemeriksaan hematologi rutin memungkinkan aplikasi praktis sebagai prediktor suatu penyakit yang non invasif dan tidak menimbulkan biaya tambahan. Hal tersebut yang memberikan latar belakang bagi peneliti untuk mengetahui hubungan antara indeks trombosit dengan stadium kanker kolorektal (Gambar 5).



Gambar 5. Kerangka Berpikir



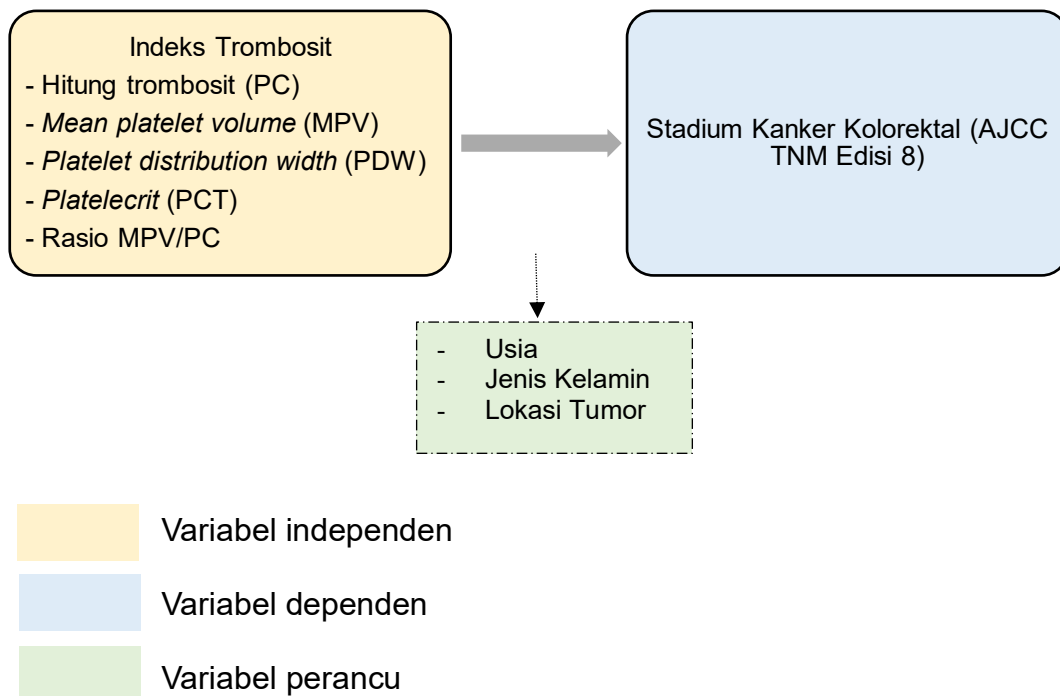
3.2 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka teori



3.3 Konsep Penelitian



Gambar 7. Konsep Penelitian

3.4 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan antara hitung trombosit (PC) dan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
2. Terdapat hubungan antara *mean platelet volume* (MPV) dan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
3. Terdapat hubungan antara *platelet distribution width* (PDW) dan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo..
4. Terdapat hubungan antara *plateletcrit* (PCT) dan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo..
5. Terdapat hubungan antara rasio *mean platelet volume*-hitung trombosit (MPV/PC) dan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*, di mana data penelitian variabel independen dan dependen dikumpulkan secara bersamaan dari data rekam medis.

4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

4.2.1 Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo. Adapun pertimbangan memilih lokasi tersebut karena daerah tersebut merupakan rumah sakit rujukan utama di Indonesia Timur sehingga distribusi subjek penderita kanker kolorektal cukup bervariasi dan cocok untuk penelitian.

4.2.2 Waktu Penelitian

Pengumpulan data penelitian dilaksanakan selama 6 bulan, mulai bulan Maret 2024 sampai dengan bulan Agustus 2024 pada seluruh pasien kanker kolorektal di rumah sakit di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.

4.3 Penentuan Sumber Data

4.3.1 Populasi Penelitian

Populasi target adalah seluruh pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo. Populasi terjangkau penelitian ini adalah seluruh pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo pada tahun 2018-2023.

4.3.2 Sampel

Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien kanker kolorektal yang telah terkonfirmasi secara histopatologi dan berkunjung ke Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo pada tahun 2018-2023. Adapun kriteria inklusi dan

adalah:

kriteria inklusi



- a. Data klinis yang lengkap meliputi umur, jenis kelamin, lokasi tumor, dan pemeriksaan darah rutin preoperatif dalam data rekam medis.
 - b. Bersedia dihubungi atau diwawancara bila terdapat data yang tidak lengkap.
 - c. Hasil histopatologi menunjukkan adenokarsinoma kolon atau rektum
 - d. Menyetujui *informed consent*
2. Kriteria eksklusi
- a. Hasil rekam medis yang tidak lengkap.
 - b. Gangguan hematologi
 - c. Gangguan imunologi
 - d. Pasien yang pernah mendapatkan transfusi trombosit
 - e. Pernah menjalani kemoterapi atau radioterapi untuk malignansi lain sebelum terdiagnosis kanker kolorektal.
 - f. Memiliki malignansi di organ lain.

4.3.3 Besar Sampel

Untuk menentukan besar sampel tunggal minimal dengan rumus dibawah ini (Dahlan, 2010):

$$N = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 S^2}{(X1 - X2)^2}$$

$Z\alpha$ = derajat tingkat kemaknaan untuk 95%: 1,96

$Z\beta$ = kekuatan uji penelitian untuk 80%: 0,842.

$X1 - X2$ = Selisih minimal yang dianggap bermakna

S = Simpangan baku

Tabel 3. Perhitungan Besar Sampel

Variabel	Jumlah Sampel Minimal	Referensi
PC	28	(Zhu et al., 2018)
MPV	27	(Włodarczyk et al., 2016)
PDW	32	(Li et al., 2019)
PCT	18	(Zhu et al., 2018)
MPV/PC	32	(Zhang et al., 2014)

Jumlah sampel minimal dalam penelitian ini adalah 32 sampel. Akan tetapi, pada ini akan dilakukan pengembangan model prediksi dari 8 variabel en, sehingga berdasarkan *rule of thumb*, jumlah sampel minimal yang an adalah 80 sampel.



4.3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan metode *sampling non* random jenis *consecutive* yaitu semua subyek yang datang dan memenuhi kriteria *eligibilitas* dimasukkan ke dalam penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Identifikasi Variabel

1. Variabel dependen adalah stadium kanker kolorektal.
2. Variabel independen adalah indeks trombosit (PC, MPV, PDW, PCT, MPV/PC).
3. Variabel perancu adalah usia, jenis kelamin, lokasi tumor

4.4.2 Definisi Operasional

1. Diagnosis kanker kolorektal ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi. Hasil pemeriksaan sediaan kanker kolorektal dilakukan dengan pemeriksaan histopatologi jaringan blok parafin dengan pulasan Hematoksin Eosin. Sediaan dibaca oleh seorang spesialis Patologi Anatomi. Alat ukur adalah kuesioner dengan data dari rekam medis. Hasil ukur berupa adenokarsinoma atau kolitis. Skala ukur adalah nominal.
2. Hitung trombosit (PC) adalah jumlah trombosit dalam darah yang didapatkan dari pemeriksaan hematologi rutin saat pasien terdiagnosis pertama sekali menderita kanker kolorektal. Cara ukur adalah pengambilan darah vena. Alat ukur adalah alat tes hematologi otomatis *Mindray*. Hasil ukur berupa angka per mikroliter darah. Skala ukur adalah rasio.
3. *Mean platelet volume* (MPV) adalah rerata ukuran platelet pada darah yang diperoleh dari pemeriksaan darah rutin saat pasien terdiagnosis pertama sekali menderita kanker kolorektal. Cara ukur adalah pengambilan darah vena. Alat ukur adalah alat tes hematologi otomatis *Mindray*. Hasil ukur berupa fL. Skala ukur adalah rasio.
4. *Platelet distribution width* (PDW) adalah variasi ukuran diameter trombosit (platelet) yang didapatkan dari pemeriksaan hematologi rutin saat pasien terdiagnosis pertama sekali menderita kanker kolorektal. Cara ukur adalah pengambilan darah vena. Alat ukur adalah alat tes hematologi otomatis *Mindray*. Hasil ukur berupa fL. Skala ukur adalah rasio.



5. *Plateletcrit* (PCT) adalah nilai persentase volume platelet dalam darah yang diperoleh dari pemeriksaan darah rutin saat pasien terdiagnosis pertama sekali menderita kanker kolorektal. Cara ukur adalah pengambilan darah vena. Alat ukur adalah alat tes hematologi otomatis *Mindray*. Hasil ukur berupa persentase. Skala ukur adalah rasio.
6. Rasio MPV/PC adalah rasio antara MPV dan PC saat pasien terdiagnosis pertama sekali menderita kanker kolorektal. Cara ukur adalah pengambilan darah vena. Alat ukur adalah alat tes hematologi otomatis *Mindray*. Hasil ukur berupa perbandingan. Skala ukur adalah rasio.
7. Stadium kanker kolorektal adalah tingkat progresivitas kanker kolorektal yang dapat dinilai secara radiologi atau patologi. Stadium radiologi dinilai berbasis interpretasi hasil CT Scan abdomen. Laporan awal mengenai akurasi berkisar antara 85% hingga 90% dan CT Scan abdomen dilaporkan sebagai metode penentuan stadium preoperatif yang sangat baik. Keterbatasan CT adalah ketidakmampuannya untuk membedakan invasivitas lapisan dinding usus. Stadium patologi dinilai berbasis pemeriksaan histopatologi jaringan kanker. Hasil ukur keduanya adalah stadium I sampai IV sesuai dengan TNM AJCC Edisi 8 (**Tabel 4**). Skala ukur adalah ordinal.

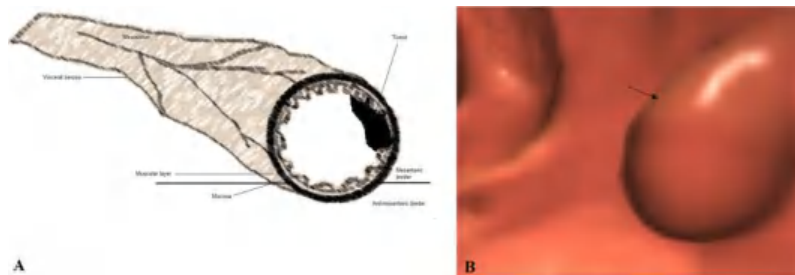
Tabel 4. Stadium Kanker Kolorektal berdasarkan TNM AJCC

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



12. T (tumor) adalah stadium T kanker kolorektal berdasarkan invasivitas sesuai dengan pedoman klasifikasi AJCC yang dinilai dengan menggunakan CT scan abdomen (radiologi) atau jaringan kanker (patologi). Stadium T pada pemeriksaan radiologi dapat dijabarkan menjadi:

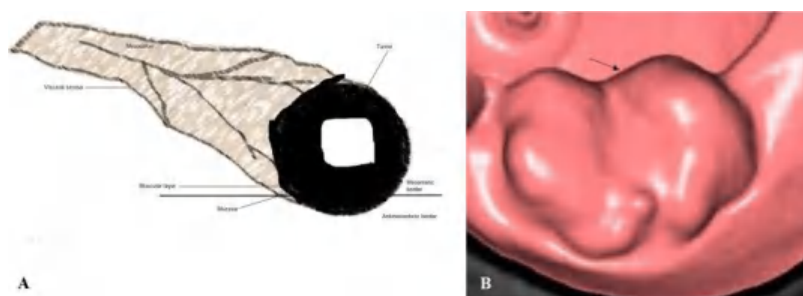
T2: Penebalan dinding kolon tanpa adanya invasi ke serosa atau lemak perikolonik



T3: Tumor dengan invasi lemak perikolonik



T4: Tumor menginvasi organ lainnya



Alat ukur adalah kuesioner dengan data dari rekam medis. Hasil ukur adalah T1, T2, T3, T4. Skala ukur adalah ordinal.



(node) adalah ada tidaknya pembesaran kelenjar getah bening sesuai dengan pedoman klasifikasi AJCC yang dinilai dengan menggunakan CT scan abdomen (radiologi) atau jaringan kanker (patologi). Alat ukur adalah kuesioner dengan data dari rekam medis. Hasil ukur adalah N0, N1, N2,

N3. Stadium N diklasifikasikan sebagai berikut: N0 untuk status adanya KGB, N1 untuk status tidak ada KGB. Skala ukur adalah ordinal.

9. M (metastasis) adalah ada tidaknya gambaran metastasis pada organ lain dengan pedoman klasifikasi AJCC yang dinilai dengan menggunakan CT scan abdomen (radiologi) atau jaringan kanker (patologi). Alat ukur adalah kuesioner dengan data dari rekam medis. Hasil ukur adalah M0, M1. Stadium M diklasifikasikan M1 jika terdapat tanda metastasis ke organ lain atau ke peritoneum. Skala ukur adalah ordinal.
10. Usia adalah dihitung dari tanggal lahir sampai dengan tahun dilakukannya penelitian. Alat ukur adalah kuesioner dengan data dari rekam medis. Hasil ukur berupa tahun. Skala ukur adalah rasio.
11. Jenis kelamin ditentukan berdasarkan alat reproduksi. Data dikelompokkan menjadi laki-laki dan perempuan. Alat ukur adalah kuesioner dengan data dari rekam medis. Hasil ukur berupa pria atau wanita. Skala ukur adalah nominal.
12. Lokasi tumor adalah lokasi tumor yang ditentukan dari hasil pemeriksaan radiologi atau hasil operasi. Alat ukur adalah kuesioner dengan data dari rekam medis. Hasil ukur adalah kolon kanan (ascendens sampai transversum kanan), kolon kiri (transversum kiri sampai sigmoid), dan rektum. Skala ukur adalah nominal.

4.5 Alur Penelitian

Penelitian ini dilakukan setelah memperoleh izin penelitian dan mendapatkan persetujuan dari komite etik setempat. Seluruh pasien kanker kolorektal yang berkunjung Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo akan dimasukkan dalam penelitian (**Gambar 8**). Pasien harus sudah terkonfirmasi secara histopatologi memiliki adenokarsinoma kolorektal, memenuhi kriteria inklusi, dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Data dikumpulkan dari data rekam medis pada tahun 2023, di mana pasien yang dimasukkan dalam penelitian ini harus memiliki hasil hematologi rutin lengkap dengan indeks trombosit saat

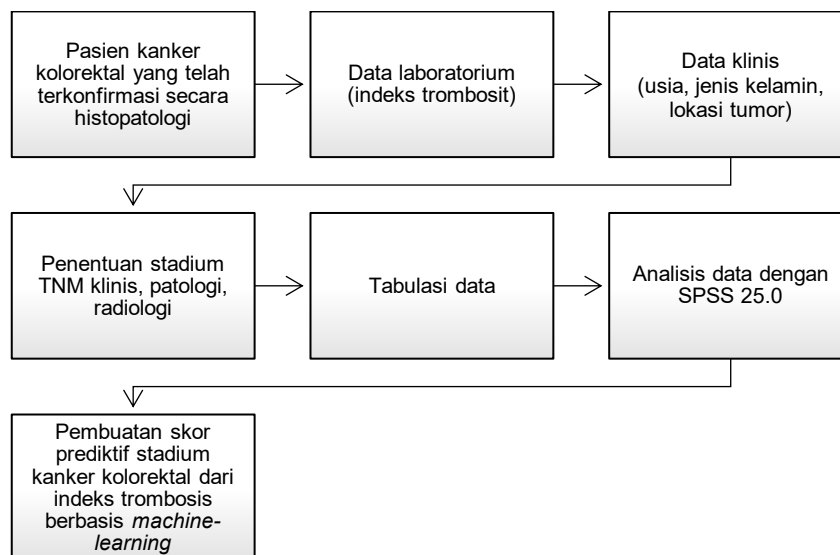


kali terdiagnosis kanker kolorektal dari hasil biopsi. Setelahnya, dilakukan wawancara kepada pasien untuk melengkapi data penelitian. Data klinis (usia, jenis kelamin, lokasi tumor), stadium TNM, dan data laboratorium (indeks trombosit) dikumpulkan dan ditabulasi.

Sampel darah EDTA diambil dan harus diperiksa selambatnya 2 jam atau dapat disimpan sampai 24 jam di kulkas dengan suhu 4 derajat celcius. Sampel akan diperiksa pada alat otomatis Mindray BC-1800. Reagen yang digunakan berupa M-18 CFL LISE, M-18 RINSE, diluent, M-18E E-2 cleanser, dan M-18P probe cleaner. Sampel pasien diletak pada area sampel di alat, kemudian tekan tombol Mulai, sampel akan diekrjakan secara otomatis. Hasil akan ditampilkan di layar beserta dengan nilai normal parameter. Hasil pemeriksaan yang dicatat meliputi hitung trombosit (PC), hitung trombosit (PC), *mean platelet volume* (MPV), *platelet distribution width* (PDW), dan *plateletcrit* (PCT).

Stadium pasien akan dinilai secara radiologi atau patologi. Stadium radiologi dinilai berbasis interpretasi hasil CT Scan abdomen. Di sisi lain, stadium patologi dinilai dari hasil pemeriksaan histopatologi. Klasifikasi hasil ukur sesuai dengan pedoman TNM AJCC Edisi 8. Namun, penelitian ini tidak mengelompokkan ke dalam subgrup karena keterbatasan sampel.

Data kemudian ditabulasi dan semua analisis statistik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS (versi 25.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA), dan python.



Gambar 8. Alur penelitian



4.6 Analisis Statistik

Pengolahan data adalah suatu proses dalam memperoleh data ringkasan atau angka ringkasan. Tahapan pengolahan data meliputi *editing*, *coding*, *entry*, *cleaning*, dan *saving*. *Editing* dilakukan untuk memeriksa ketepatan dan kelengkapan data. Apabila data belum lengkap ataupun ada kesalahan data dilengkapi menanyakan kembali kesediaan responden untuk melengkapi data. *Coding* berarti mengoreksi ketepatan dan kelengkapannya kemudian diberi kode oleh peneliti secara manual sebelum diolah dengan komputer. Setelah itu, data akan dimasukkan (*entry*) ke program Microsoft Excel. Pada tahapan selanjutnya, *cleaning*, semua data yang telah dimasukkan ke dalam komputer diperiksa kembali guna menghindari terjadinya kesalahan dalam pemasukan data. Data yang telah benar-benar tepat akan didsimpan (*saving*) dan siap dianalisis. Analisis dilakukan dengan cara:

1. Analisis deskriptif

Data kategorik dinyatakan dalam bentuk proporsi dan persentase sedangkan data numerik ditanyakan dalam rerata ($\text{mean} \pm \text{SD}$) bila distribusi normal, median (minimum-maksimum) bila data tidak berdistribusi normal.

2. Analisis Bivariat

Sebelum menilai hubungan antara indeks trombosit dengan stadium kanker kolokretal dilakukan uji normalitas data dengan Kolgomorov Smirnov dan varians. Bila data berdistribusi normal dan varian rendah, dilakukan uji ANOVA dan *Post Hoc Tukey test* untuk menilai kemaknaan dari setiap subvariabel. Bila data tidak berdistribusi normal, dilakukan uji Kruskal Wallis.

3. Analisis Multivariat

Analisis multivariat dilakukan hanya pada hubungan antar dua variabel yang memiliki $p < 0,25$. Analisis multivariat dilakukan dengan program Matlab, dengan mengintegrasikan uji regresi logistik dan *machine learning*. Akan diambil uji statistik yang memiliki nilai akurasi paling baik. Setelahnya, tentukan variabel yang paling bermakna dalam memprediksi stadium anker kolorektal.



4. *Machine-learning* dan Pengembangan model skoring

Pengembangan model skoring prediksi berbasis nilai trombosit akan dilakukan dengan algoritma *machine learning* dan Streamlit. Sampel akan dibagi menjadi 2 bagian, yaitu *training set* dan *validation set* (70:30). Setelahnya, akan dilakukan pengembangan model dengan perhitungan nilai akurasi. Model akan disimpan dalam bentuk *pickle* yang kemudian akan diproses pada *Streamlit* untuk pengembangan aplikasi Web.



BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian ini, terdapat 369 pasien kanker kolorektal yang berkunjung ke poliklinik rawat jalan dan instalasi rawat inap Bedah Digestif Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Sulawesi Selatan. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada **Tabel 5**.

Rerata usia pasien adalah $54,7 \pm 14,1$ tahun. Mayoritas subjek penelitian berjenis kelamin pria (57,%), memiliki lokasi kanker di rektum (54,2%), terdiagnosis pada stadium 3 (45%), memiliki ukuran tumor T3 (51,7%), memiliki pembesaran KGB (67,5%), dan tidak mengalami metastasis (76,6%). Sejak terdiagnosis sampai saat ini, terdapat 16 kasus (4,4%) *loss to follow up*. Sebanyak 58,5% pasien masih hidup sejak awal terdiagnosis sampai penelitian dilakukan, dengan rerata waktu survival $27,3 \pm 1,4$ bulan.

Sebanyak 263 dari 369 pasien (71,3%) dengan kanker kolorektal menjalani operasi definitif, 8 pasien (2,2%) mengalami progresivitas sebelum operasi, dan 98 pasien (26,5%) hanya menjalani operasi diversif (stoma atau bypass). Dari 263 pasien yang menjalani operasi definitif, terdapat 79 pasien (30%) tidak melanjutkan kemoterapi adjuvan, sedangkan sisa 184 pasien (70%) melanjutkan kemoterapi adjuvan dengan regimen Folfiri (12,5%); Folfox (26,6%); dan Capeox (60,9%). Sebanyak 16 dari 184 pasien (6,5%) yang menjalani kemoterapi adjuvan mengalami rekurensi.

Dari 98 pasien yang menjalani operasi diversif (stoma atau bypass), mayoritas 70 pasien (71,4%) tidak menjalani kemoterapi, 4 pasien (4,1%) *loss to follow up*, dan hanya 24 pasien (24,5%) menjalani kemoterapi dengan regimen Capeox (19 pasien), Folfox (4 pasien), dan Folfiri (1 pasien). Respon kemoterapi neoadjuvan ditunjukkan baik di mana sebanyak 17 pasien (70,8%) memiliki respon parsial dan dapat melanjutkan pada operasi definitif sedangkan 7 pasien (29,2%) memiliki respon progresif atau *stable disease*.



Tabel 5. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	n	%
Jenis Kelamin		
Pria	213	57,7
Wanita	156	42,3
Lokasi		
Kolon ascendens	60	16,3
Kolon transversum	16	4,3
Kolon descendens	23	6,2
Kolon sigmoid	70	19,0
Rektum	200	54,2
Stadium		
1	23	6,3
2	95	25,7
3	166	45,0
4	85	23,0
Tumor (T)		
T2	146	39,6
T3	191	51,7
T4	32	8,7
KGB (N)		
N0	120	32,5
N1	249	67,5
Metastasis (M)		
M0	283	76,7
M1	86	23,3
Status		
Hidup	216	58,5
Meninggal	137	37,1
Loss to follow up	16	4,4
Manajemen		
Operasi definitif	263	71,3
Operasi diversif	98	26,5
Tidak operasi	8	2,2
Kemoterapi adjuvan		
Ya	184	70
Tidak	79	30
Kemoterapi neoadjuvan		
Ya	24	4,1
Tidak	74	75,9
Rekurensi		
Ya	16	6,5
Tidak	168	93,5

5.2 Hubungan antara hitung trombosit (PC) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo



deks trombosit yang diambil pada penelitian ini adalah variabel numerik. Uji normalitas, ditemukan bahwa data tidak berdistribusi normal sehingga digunakan analisis statistik non parametrik dengan menggunakan Uji Kruskal

Wallis. Hubungan antara indeks trombosit dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo (**Tabel 6**).

Tabel 6. Hubungan indeks trombosit dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo

Variabel	n	PC	PDW	MPV	PCT	Rasio MPV/PC
		Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)
Stadium						
1	23	289 (102)	8,2 (1,8)	8,1 (1,5)	0 (0)	0,034 (0,002)
2	95	310 (39)	8,2 (0,2)	8,2 (0,2)	0 (0)	0,027 (0,003)
3	166	440 (84)	8,8 (0,4)	8,7 (0,4)	0,2 (0,1)	0,019 (0,002)
4	85	665 (149)	10,6 (1,1)	10,5 (1,4)	0,4 (0,1)	0,016 (0,001)
p	369	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Tumor						
T2	32	225 (25,5)	7,8 (0,6)	7,2 (0,4)	0 (0)	0,032 (0,001)
T3	191	347 (39,5)	8,5 (0,4)	8,5 (0,4)	0,1 (0,1)	0,024 (0,004)
T4	146	582,5 (65,3)	9,9 (0,9)	9,9 (1)	0,3 (0,1)	0,017 (0,001)
p	369	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
KGB						
Tidak ada	120	290 (40,5)	8,1 (0,4)	8,1 (0,6)	0 (0)	0,028 (0,004)
Ada	249	521 (132)	9,2 (0,5)	9,2 (0,7)	0,2 (0,1)	0,018 (0,002)
p	369	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Metastasis						
Tidak ada	283	359 (52)	8,5 (0,4)	8,5 (0,4)	0,1 (0)	0,024 (0,005)
Ada	86	662 (51,5)	10,6 (0,4)	10,5 (0,3)	0,4 (0)	0,016 (0,001)
p	369	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

Pada penelitian ini, ditunjukkan bahwa hitung trombosit (PC) pada pasien kanker kolorektal meningkat seiring dengan tingkatan stadium, di mana median hitung trombosit pada stadium 4 adalah 665 (IQR 149), pada stadium 3 adalah 440 (IQR 84), pada stadium 2 adalah 310 (IQR 39), dan pada stadium 1 adalah 289 (IQR 102). Hasil Uji Kruskal Wallis menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara PC dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo ($p < 0,05$).

5.3 Hubungan antara *mean platelet volume* (MPV) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.

Pada penelitian ini, ditunjukkan bahwa *mean platelet volume* (MPV) pada anker kolorektal meningkat seiring dengan tingkatan stadium, di mana hitung trombosit pada stadium 4 adalah 10,5 (IQR 1,4), pada stadium 3 7 (IQR 0,4), pada stadium 2 adalah 8,2 (IQR 0,2), dan pada stadium 1



adalah 8,1 (IQR 1,5). Hasil Uji Kruskal Wallis menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara MPV dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo ($p < 0,05$).

5.4 Hubungan antara *platelet distribution width* (PDW) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo

Pada penelitian ini, ditunjukkan bahwa *platelet distribution width* (PDW) pada pasien kanker kolorektal meningkat seiring dengan tingkatan stadium, di mana median hitung trombosit pada stadium 4 adalah 8,2 (IQR 0,2), pada stadium 3 adalah 8,8 (IQR 0,4), pada stadium 2 adalah 8,2 (IQR 0,2), dan pada stadium 1 adalah 8,2 (IQR 1,8). Hasil Uji Kruskal Wallis menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara PDW dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo ($p < 0,05$).

5.5 Hubungan antara *plateletcrit* (PCT) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo

Pada penelitian ini, ditunjukkan bahwa *plateletcrit* (PCT) pada pasien kanker kolorektal meningkat seiring dengan tingkatan stadium, di mana median hitung trombosit pada stadium 4 adalah 0,4 (IQR 0,1), pada stadium 3 adalah 0,2 (IQR 0,1), pada stadium 2 adalah 0 (IQR 0), dan pada stadium 1 adalah 0 (IQR 0). Hasil Uji Kruskal Wallis menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara PCT dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo ($p < 0,05$).

5.6 Hubungan antara rasio MPV/PC dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo



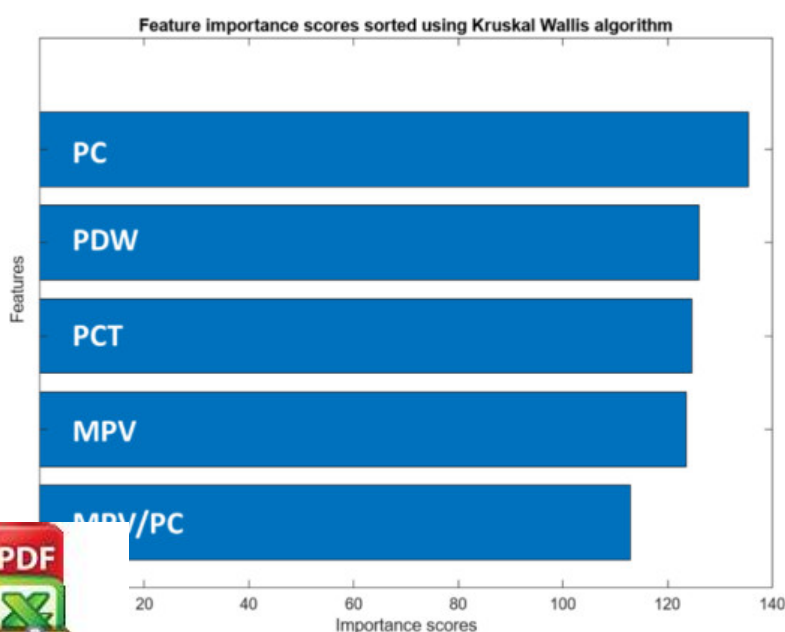
Pada penelitian ini, ditunjukkan bahwa rasio MPV/PC pada pasien kanker I menurun seiring dengan tingkatan stadium, di mana median hitung : pada stadium 4 adalah 0,034 (IQR 0,002), pada stadium 3 adalah 0,027 : 0,03), pada stadium 2 adalah 0,019 (IQR 0,002), dan pada stadium 1 adalah

0,016 (IQR 0,001). Hasil Uji Kruskal Wallis menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara rasio MPV/PC dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo ($p < 0,05$).

5.7 Rancangan *machine learning-based* skoring prediktor stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo

Dalam pembuatan model prediksi berbasis indeks trombosit untuk prediksi stadium kanker kolorektal, dilakukan uji bivariat hubungan antara jenis kelamin, lokasi tumor, dan usia dengan stadium kanker kolorektal. Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada hubungan antara ketiga variabel tersebut dengan stadium kanker kolorektal sehingga pembuatan model prediksi dilanjutkan dengan menggunakan indeks trombosit.

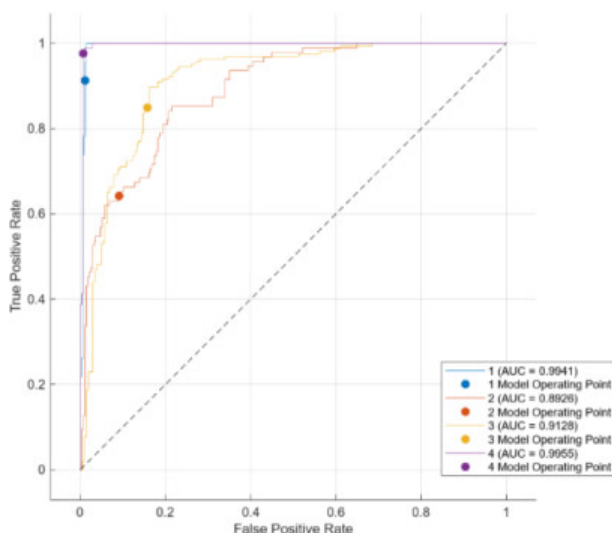
Dalam hal ini, karena kekuatan statistik PC dan MPV secara terpisah lebih tinggi dibandingkan rasio MPV/PC, maka penulis hanya mengambil variabel PC dan MPV secara tunggal tanpa mengambil nilai rasio keduanya. Hasil uji Kruskal Wallis menunjukkan bahwa indeks trombosit yang memiliki bobot terbesar dalam memprediksi tingkatan stadium kanker kolorektal dimulai dari PC, PDW, PCT, dan terakhir adalah MPV (**Gambar 9**)



1. Uji Kruskal Wallis untuk menentukan variabel indeks trombosit yang paling bermakna dalam memprediksi stadium kanker kolorektal



Data yang tidak berdistribusi normal pada penelitian ini memiliki akurasi model prediksi yang rendah (51,1%). bila dibuat dengan menggunakan uji regresi sederhana. Oleh karena itu, akan dilakukan rancangan model prediksi dengan algoritma *machine learning* pada program Matlab. Hasil rancangan model prediksi stadium kanker kolorektal berbasis algoritma *machine learning* ditunjukkan paling baik dengan metode Supported Vector Machine (SVM) (82,9%), dilanjutkan dengan KNN (82,7%), Neural Network (81,5%), Naive Bayes (80,5%), dan paling buruk dengan regresi logistik (51,5%). Model prediksi berbasis SVM ini memiliki kurva ROC yang ditunjukkan pada **Gambar 10**. Masing-masing nilai kemaknaan untuk Stadium 1 adalah AUC 99%; TPR 93%; PPV 84%; Stadium 2: 89%; TPR 64,2%; PPV 70,9%; Stadium 3: 91%; TPR 84,9%; PPV 81,5%; dan Stadium 4: 99%; TPR 97,6%; PPV 97,6%.



Gambar 10. Kurva ROC model prediksi stadium kanker kolorektal dari indeks trombosis berbasis SVM

Model prediksi tersebut kemudian lebih lanjut dikembangkan dalam bahasa pemrograman Python untuk menentukan validasi internal dan validasi eksternal dengan *train test data split* 70:30. Nilai validasi internal adalah 79,2% dan validasi eksternal 89,2%. Model ini kemudian *dideploy* menjadi aplikasi portabel pada

dengan tautan

[https://trombositbaru-](https://trombositbaru-spno4u4wxggpio.streamlit.app/)

[spno4u4wxggpio.streamlit.app/](https://trombositbaru-spno4u4wxggpio.streamlit.app/) (**Gambar 11**).



Predict Colorectal Cancer Stage

Platelet count

Platelet distribution width

Mean platelet volume

Plateletcrit

Gambar 11. Aplikasi model prediksi stadium kanker kolorektal dari indeks trombosit berbasis SVM

Lebih lanjut, peneliti tertarik menilai perbedaan indeks trombosit dalam perkembangan penyakit kanker kolorektal, sebelum dan setelah menjalani operasi definitif, setelah kemoterapi adjuvan, dan pada kasus rekurensi. Hasil uji Wilcoxon menunjukkan seluruh indeks trombosit menurun secara signifikan setelah dibandingkan sebelum operasi definitif ($p < 0,05$), menurun secara signifikan setelah dibandingkan sebelum kemoterapi adjuvan ($p < 0,05$), dan meningkat secara signifikan bila terjadi rekurensi ($p < 0,05$) (**Tabel 12**).

Tabel 12 Perbedaan indeks trombosit pada pasien kanker kolorektal sebelum dan setelah menjalani operasi definitif

Indeks trombosit	N	Median (IQR) Sebelum	Median (IQR) Setelah	p
Operasi definitif				
PC	263	363 (56)	301 (50)	<0.05
PDW	263	8,5 (0,4)	8,1 (0,5)	<0.05
MPV	263	8,5 (0,4)	8,1 (0,4)	<0.05
PCT	263	0,1 (0,1)	0 (0)	<0.05
Kemoterapi adjuvan				
PC	184	288,5 (55,2)	214,5 (35,5)	<0.05
PDW	184	8,1 (0,6)	7,2 (0,5)	<0.05
MPV	184	8,1 (0,4)	7,8 (0,7)	<0.05
PCT	184	0 (0)	0 (0)	<0.05
Rekurensi				
PC	184	278,5 (62,8)	551,5 (89)	<0.05
PDW	184	8,2 (0,7)	10,5 (0,3)	<0.05
MPV	184	8,15 (0,45)	10,2 (0,4)	<0.05
PCT	184	0 (0,05)	0 (0)	<0.05



BAB 6

PEMBAHASAN

Indeks trombosit adalah kelompok parameter trombosit baik jumlah maupun ukuran yang terdiri dari hitung trombosit (PC), *mean platelet volume* (MPV), *platelet distribution width* (PDW), *plateletcrit* (PCT). Ditambahkan dengan rasio MPV/PC, ditemukan indeks trombosit dapat digunakan untuk diagnosis dan prognosis penyakit kanker (Zhang et al., 2017, Oncel et al., 2015). Di Kota Makassar, belum ada penelitian yang meneliti tentang hubungan indeks trombosit dengan klinikopatologi kanker kolorektal.

6.1 Hubungan PC dengan Stadium Kanker Kolorektal

Hitung trombosit (*platelet count/PC*) adalah jumlah trombosit dalam darah yang dapat dinilai dengan mesin hematologi rutin otomatis (Giannakeas et al., 2022). Interaksi antara trombosit dan kanker jelas bersifat timbal balik. Trombosit mempunyai efek stimulasi terhadap perkembangan kanker. sementara pada saat yang sama, adanya karsinogenesis mempengaruhi berbagai karakteristik dan fungsi trombosit. Tumor ganas telah terbukti meningkatkan jumlah dan fungsi trombosit untuk memicu perkembangan kanker (Lin et al., 2014). Sebaliknya, trombosit secara langsung maupun tidak langsung mendukung perkembangan tumor dan metastasis. Sejumlah faktor pertumbuhan yang mendukung pertumbuhan tumor, angiogenesis dan metastasis dilepaskan dari trombosit (Goubran et al., 2013).

Pada penelitian ini, ditunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara PC dengan stadium pasien kanker kolorektal, di mana hitung trombosit meningkat seiring dengan peningkatan stadium secara keseluruhan, status tumor, KGB, dan adanya metastasis. Hal ini sesuai dengan penelitian Ramjeesingh et al. (2016) yang menunjukkan bahwa trombositosis meningkat secara signifikan pada stadium 4 (Ramjeesingh et al., 2016). Lin et al. (2012) juga menunjukkan bahwa peningkatan hitung trombosit menunjukkan korelasi yang signifikan dengan status

$p=0,016$), metastasis jauh ($p=0,014$), dan stadium ($p=0,014$) kanker I.

ada penelitian ini, trombositosis (cut off $400 \times 10^9/L$) ditemukan mayoritas



pada stadium 3 dan stadium 4, yang sesuai dengan penelitian Guo et al. yang menunjukkan Kejadian trombositosis ditemukan pada 75% pasien dengan stadium lanjut (stadium III dan IV). Tidak ada pasien dengan kanker stadium I yang mengalami peningkatan jumlah trombosit saat diagnosis (Guo et al., 2014). Kondisi trombositosis jelas membedakan status T4, adanya KGB (N1), dan adanya metastasis (M1). Kelompok dengan adanya metastasis (M1) menunjukkan kadar trombosit yang sangat tinggi (mencapai 662). Jumlah trombosit yang berlebihan merupakan penyebab peningkatan risiko metastasis yang signifikan pada setiap stadium kanker dan merupakan indikator prognosis yang buruk, misalnya pada kanker lambung, paru, dan ginjal (Caine et al., 2002).

6.2 Hubungan MPV dengan Stadium Kanker Kolorektal

Mean Platelet Volume (MPV) didefinisikan sebagai rasio PCT terhadap PC dan merupakan indeks yang mengukur volume rata-rata trombosit yang beredar (Ntoliou et al., 2016). Dalam kondisi patologis seperti inflamasi, kondisi megakariopoiesis dan trombositopoiesis yang meningkat akan meningkatkan PC dan MPV, bahkan pada indeks trombosit lainnya (Chu et al., 2010).

Pada penelitian ini, ditunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara MPV dengan stadium pasien kanker kolorektal, di mana nilai MPV meningkat seiring dengan pertambahan stadium. Namun, median MPV pada setiap stadium tidak ada yang melewati nilai normal batas laboratorium (6,5-11). Hal ini sesuai dengan penelitian retrospektif Li et al. (2014) menunjukkan bahwa nilai MPV yang memiliki korelasi positif dengan stadium TNM kanker kolorektal (Li et al., 2014b).

Proses karsinogenesis tidak terlepas dari kondisi hiperinflamasi dengan sekresi faktor prokoagulasi dan proinflamasi. Sitokin terutama IL-6 akan memicu pembentukan trombopoietin, dengan efek peningkatan ploidi nukleus megakariosit serta peningkatan volume sitoplasma. Akibatnya, bukan hanya hitung trombosit, tetapi MPV juga akan meningkat (Senchenkova et al., 2013).

Trombosit dengan volume lebih tinggi ditemukan berperan lebih dalam infiltrasi ke dalam jaringan. Trombosit yang lebih besar beragregasi lebih cepat kolagen dan memiliki lebih banyak sekresi granul, lebih banyak reseptor α IIb/IIIa, dan terlebih lagi tingkat tromboksan A2 yang lebih tinggi. α -globulin dan faktor trombosit 4, yang merupakan protein spesifik yang berasal dari butiran α trombosit, semuanya berperan dalam progresivitas



pertumbuhan tumor (Sobolewska et al., 2016).

6.3 Hubungan PDW dengan stadium kanker kolorektal

Platelet distribution width (PDW) adalah indeks trombosit yang mengukur volume dispersi trombosit, yang secara spesifik dapat didefinisikan sebagai koefisien variasi volume trombosit, indikator rata-rata perubahan volume trombosit dan heterogenitas ukuran trombosit (Sachdev et al., 2014, Maluf et al., 2015). Perubahan PDW pada berbagai jenis kanker tidak konsisten. PDW tercatat meningkat pada kanker lambung dan kanker paru-paru. Sebaliknya, PDW ditemukan menurun pada kanker tiroid dan kanker payudara (Cui et al., 2017).

Pada penelitian ini, ditunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara PDW dengan stadium pasien kanker kolorektal, di mana nilai PDW seiring dengan pertambahan stadium. Namun, median PDW pada setiap stadium tidak ada yang melewati nilai normal batas laboratorium (10-18). Mekanisme mengenai peningkatan kadar PDW pada keganasan mencakup interaksi antara lingkungan mikro tumor dan trombosit yang teraktivasi. Sel tumor mengeluarkan sitokin seperti interleukin-6 (IL-6), faktor perangsang koloni granulosit (G-CSF) dan CSF makrofag (M-CSF) yang merangsang megakariopoiesis. Trombosit yang teraktivasi pada gilirannya menstimulasi keadaan hiperkoagulabilitas pada kanker yang menyebabkan trombosit menutupi sel-sel tumor sehingga memungkinkan mereka untuk menghindari sistem kekebalan tubuh inang. Hal ini yang membuat hitung PDW menjadi tinggi. Di sisi lain, mekanisme spesifik untuk menjelaskan penurunan PDW masih belum diketahui secara pasti (Siddeek et al., 2020).

6.4 Hubungan PCT dengan stadium kanker kolorektal

Plateletkrit (PCT) adalah volume yang ditempati trombosit dalam darah sebagai persentase (Wiwanitkit, 2004, Budak et al., 2016). Nilai PCT bervariasi antara pasien dan subjek sehat dari berbagai jenis kanker. Pada penelitian ini, ditunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara PCT dengan stadium pasien kanker kolorektal, di mana nilai PCT seiring dengan pertambahan stadium.

Median PCT pada setiap stadium tidak ada yang melewati nilai normal laboratorium (0,15-0,5). Zhu et al. (2018) menunjukkan bahwa PCT



meningkat secara signifikan seiring dengan penambahan stadium kanker kolorektal ($p < 0.001$) (Zhu et al., 2018).

6.5 Hubungan Rasio MPV/PC dengan Stadium Kanker Kolorektal

Rasio MPV/PC dihitung sebagai MPV yang diukur dalam 10^{-15} L dibagi dengan jumlah trombosit absolut yang diukur dalam $\times 10^9/L$. Beberapa peneliti berpendapat bahwa rasio MPV terhadap PC sebaiknya dimaknai sebagai rasio, bukan digunakan secara tunggal.

Pada penelitian ini, ditunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara rasio MPV/PC dengan stadium pasien kanker kolorektal, di mana rasio MPV/PC menurun seiring dengan peningkatan stadium. Wu et al. (2019) menunjukkan nilai MPV/PC secara signifikan membedakan stadium kanker kolorektal ($p = 0,021$) (Wu et al., 2019). Zhang et al. (2023) juga menunjukkan bahwa ada hubungan statistik yang bermakna antara rasio MPV/PC dengan stadium T dan N ($p = 0,0007$ dan $p = 0,0079$) (Zhang et al., 2023).

6.6 Model prediksi stadium kanker kolorektal berbasis indeks trombosit

Model prediksi stadium kanker kolorektal masih terbatas karena hampir seluruh model dikembangkan untuk memprediksi survival dari kanker kolorektal. Hanya terdapat 3 penelitian yang mengembangkan model prediksi stadium kanker kolorektal. Gupta et al. (2009) mengembangkan model prediksi stadium T kolorektal dari rekam medis 4021 pasien di Taiwan dengan mempertimbangkan variabel indeks massa tubuh, riwayat keluarga, usia, jenis kelamin, riwayat hipertensi, diabetes, kebiasaan merokok, alkohol, kadar CEA, albumin, kreatinin, dan leukosit. Metode machine-learning yang mereka gunakan menunjukkan akurasi 90% dengan *random forest* (Gupta et al., 2019). Sa et al. (2017) mengembangkan model prediksi hanya untuk stadium T kanker kolorektal dari variabel usia, CEA, CA19-9, lokasi tumor, dan karakteristik tumor di CT scan, di mana akurasi model adalah 87%. Namun, kekurangan dua model ini hanya

membandingkan stadium T tumor

Ju et al. (2023) mengembangkan *deep learning system* untuk prediksi stadium kanker kolorektal dan mutasi RAS. Peneliti menggunakan basis data dari CT



scan abdomen dengan kontras yang dikombinasikan dengan nilai CEA, serta usia dan jenis kelamin. Dengan model neural network, didapatkan nilai validasi sebesar 98% untuk stadium dan 95% untuk mutasi RAS. Namun, kekurangan model ini menggunakan biomarker tumor yang tidak bisa dilakukan di seluruh fasilitas kesehatan (Lu et al., 2023). Sa et al.

Pemeriksaan hematologi rutin otomatis adalah salah satu tes yang paling sering dilakukan di laboratorium klinis. Biayanya yang relatif rendah, reproduktifitas yang tinggi, dan fleksibilitas menjadikannya cocok untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai model prediksi stadium kanker kolorektal. Sampai saat ini belum ada model prediksi stadium kanker kolorektal yang dilakukan dari basis data indeks trombosit. Rancangan model prediksi berbasis *machine learning* pada penelitian ini memberikan nilai prediksi yang baik dibandingkan dengan model prediksi regresi karena data pada penelitian ini tidak berdistribusi normal. Model SVM yang dibangun dari PC, PDW, MPV, PCT memberikan nilai validasi internal 79,2% dan validasi eksternal 89,2%.

6.7 Keunggulan dan Kelemahan Penelitian

6.7.1 Keunggulan

Keunggulan Metodologi Penelitian

Keunggulan utama dari penelitian ini terletak pada desain metodologi yang baik dan terstruktur dengan baik. Penelitian ini mengadopsi pendekatan cross-sectional yang melibatkan 369 subjek pasien kanker kolorektal, memungkinkan pengumpulan data yang representatif dan komprehensif. Penggunaan berbagai parameter trombosit, termasuk hitung trombosit (PC), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), plateletcrit (PCT), serta rasio MPV/PC memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai hubungan antara indeks trombosit dengan stadium kanker kolorektal. Selain itu, penerapan analisis statistik lanjutan menggunakan perangkat lunak SPSS dan MATLAB menjamin keandalan hasil, dengan memungkinkan peneliti untuk memperoleh temuan yang valid dan terukur terkait faktor-faktor biologis yang mempengaruhi progresi kanker

I.

lan Inovasi Teknologi dalam Pengembangan Model Prediktif

lan penelitian ini juga terletak pada inovasi teknologi yang diadopsi dalam rancangan model prediksi stadium kanker kolorektal berbasis algoritma



machine learning. Peneliti menggunakan *machine learning* Support Vector Machine (SVM) untuk merancang model prediktif yang memiliki tingkat akurasi tinggi. Hasil model ini kemudian diimplementasikan dalam aplikasi berbasis *Streamlit*, yang memungkinkan pemanfaatan model prediksi secara langsung di lingkungan klinis. Dengan validasi eksternal yang mencapai 89,2%, aplikasi ini tidak hanya menawarkan akurasi yang tinggi, tetapi juga memberikan solusi praktis bagi tenaga medis dalam menilai stadium kanker kolorektal secara efisien dan real-time. Keunggulan ini memperlihatkan potensi besar integrasi teknologi dalam mempermudah proses diagnosis klinis, yang selama ini bergantung pada metode konvensional yang memerlukan waktu lebih lama dan biaya yang lebih tinggi.

Keunggulan Dampak Klinis dan Aplikasi Praktis

Dari perspektif klinis, penelitian ini menunjukkan keunggulan signifikan dalam hal dampak praktis bagi pengelolaan pasien kanker kolorektal. Dengan mengembangkan model prediksi berbasis indeks trombosit, penelitian ini menawarkan alat yang mudah diakses dan efektif untuk membantu dokter dalam menentukan stadium kanker pasien secara lebih cepat dan akurat. Pemanfaatan data hematologi rutin yang umum dilakukan di laboratorium klinik memungkinkan aplikasi ini digunakan tanpa memerlukan prosedur tambahan atau biaya signifikan. Oleh karena itu, penelitian ini memberikan kontribusi yang besar dalam meningkatkan efisiensi diagnostik dan individualisasi terapi pada pasien kanker kolorektal, yang pada gilirannya dapat mengarah pada pengoptimalan hasil klinis melalui deteksi dini dan penanganan yang lebih tepat sasaran.

6.7.2 Kelemahan

Penelitian yang hanya dilaksanakan di satu pusat kesehatan (single-center) memiliki keterbatasan dalam hal generalisasi hasil. Data yang diperoleh dari Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo mungkin tidak sepenuhnya mencerminkan kondisi yang ada di seluruh Indonesia, mengingat adanya perbedaan dalam faktor sosial-ekonomi, akses terhadap fasilitas medis, dan variasi populasi pasien yang mungkin ada di pusat kesehatan lain. Selain itu, faktor lokal seperti protokol pengobatan, kebiasaan medis, serta teknologi yang



di rumah sakit tersebut dapat memengaruhi hasil penelitian. Dengan demikian, temuan yang didapatkan dari penelitian ini mungkin tidak sepenuhnya representatif untuk populasi pasien kanker kolorektal di Indonesia secara umum.

Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, pengembangan penelitian multisenter sangat disarankan. Dengan melibatkan beberapa rumah sakit yang tersebar di berbagai wilayah, penelitian dapat memperoleh sampel yang lebih beragam dan mewakili populasi yang lebih luas. Hal ini akan meningkatkan validitas eksternal dan memungkinkan hasil penelitian lebih mudah digeneralisasi. Penelitian multisenter juga dapat mengidentifikasi apakah hasil yang diperoleh tetap konsisten di berbagai setting medis, serta memberikan gambaran yang lebih utuh tentang hubungan antara indeks trombosit dan stadium kanker kolorektal di Indonesia.



BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

1. Terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan hitung trombosit (PC) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
2. Terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan mean platelet volume (MPV) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
3. Terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan platelet distribution width (PDW) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
4. Terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan platelekrit (PCT) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
5. Terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan rasio mean platelet volume-hitung trombosit (MPV/PC) dengan stadium pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
6. Rancangan machine learning-based skoring prediktor stadium pasien kanker kolorektal dibuat dengan model SVM dengan nilai validasi internal 79,2% dan validasi eksternal 89,2%.

7.2 Saran

1. Indeks trombosit dapat menjadi prediktor yang akurat untuk menentukan stadium kanker kolorektal.
2. Model prediksi yang dikembangkan dalam penelitian ini dapat menjadi rekomendasi kepada klinisi untuk diaplikasikan dalam praktek klinis.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Razik, A., Eldars, W. & Rizk, E. 2014. Platelet indices and inflammatory markers as diagnostic predictors for ascitic fluid infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 26, 1342-7.
- Adams, G. N., Rosenfeldt, L., Frederick, M., Miller, W., Waltz, D., Kombrinck, K., et al. Palumbo, J. S. 2015. Colon Cancer Growth and Dissemination Relies upon Thrombin, Stromal PAR-1, and Fibrinogen. *Cancer Res*, 75, 4235-43.
- Almuhanna, R., Al-Thoubaity, F., Almalki, K., Algarni, N., Hamad, R. & Makhtoum, T. 2022. Clinicopathological Characteristics and Overall 5-Year Survival of Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Med Sci (Basel)*, 10.
- Alonso-Escolano, D., Strongin, A. Y., Chung, A. W., Deryugina, E. I. & Radomski, M. W. 2004. Membrane type-1 matrix metalloproteinase stimulates tumour cell-induced platelet aggregation: role of receptor glycoproteins. *Br J Pharmacol*, 141, 241-52.
- Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., et al. Winchester, D. P. 2017. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, 67, 93-99.
- Ankus, E., Price, S. J., Ukoumunne, O. C., Hamilton, W. & Bailey, S. E. R. 2018. Cancer incidence in patients with a high normal platelet count: a cohort study using primary care data. *Fam Pract*, 35, 671-675.
- Anvari, S., Osei, E. & Maftoon, N. 2021. Interactions of platelets with circulating tumor cells contribute to cancer metastasis. *Scientific Reports*, 11, 15477.
- Arsyad, A., Lusikooy, R., Syarifuddin, E., Rahardjo, W., Labeda, I., Mappincara, et al. Faruk, M. 2022. Analysis of the prognostic factors affecting 5-year colorectal cancer survival rates in Makassar, Eastern Indonesia: A retrospective cohort study. *Gazzetta Medica Italiana*, 181, 1-8.
- Asghar, S., Parvaiz, F. & Manzoor, S. 2019. Multifaceted role of cancer educated platelets in survival of cancer cells. *Thromb Res*, 177, 42-50.
- Bailey, P., Chang, D. K., Nones, K., Johns, A. L., Patch, A. M., Gingras, M. C., et al. Grimmond, S. M. 2016. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*, 531, 47-52.
- Bambace, N. M. & Holmes, C. E. 2011. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost*, 9, 237-49.
- Battinelli, E. M., Markens, B. A. & Italiano, J. E., Jr. 2011. Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules: modulation of physiologic and pathologic angiogenesis. *Blood*, 118, 1359-69.
- Best, M. G., Sol, N., Kooi, I., Tannous, J., Westerman, B. A., Rustenburg, F., et al. Wurdinger, T. 2015. RNA-Seq of Tumor-Educated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer, Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics. *Cancer Cell*, 28, 666-676.
- Bian, Y., Yin, S., Yang, S., Jiang, X., Wang, J., Zhang, M. & Zhang, L. 2022. Roles of platelets in tumor invasion and metastasis: A review. *Heliyon*, 8, e12072.
- Flaumenhaft, R. 2009. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*, 23, 177-89.
- Wong, R., Hynes, R. O., Varki, N. M. & Varki, A. 2002. Synergistic effects of L- and P-selectin in facilitating tumor metastasis can involve non-mucin



- ligands and implicate leukocytes as enhancers of metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 2193-8.
- Bou Khzam, L., Boulahya, R., Abou-Saleh, H., Hachem, A., Zaid, Y. & Merhi, Y. 2013. Soluble CD40 ligand stimulates the pro-angiogenic function of peripheral blood angiogenic outgrowth cells via increased release of matrix metalloproteinase-9. *PLoS One*, 8, e84289.
- Braun, A., Anders, H. J., Gudermann, T. & Mammadova-Bach, E. 2021. Platelet-Cancer Interplay: Molecular Mechanisms and New Therapeutic Avenues. *Front Oncol*, 11, 665534.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. & Jemal, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68, 394-424.
- Budak, Y. U., Polat, M. & Huysal, K. 2016. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb)*, 26, 178-93.
- Buergy, D., Wenz, F., Groden, C. & Brockmann, M. A. 2012. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer*, 130, 2747-60.
- Caine, G. J., Stonelake, P. S., Lip, G. Y. & Kehoe, S. T. 2002. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*, 4, 465-73.
- Cancer, I. a. F. R. O. 2020. Indonesia Globocal 2020. World Health Organization. *World Health Organization*.
- Cao, H., Xu, E., Liu, H., Wan, L. & Lai, M. 2015. Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer metastasis: A system review. *Pathol Res Pract*, 211, 557-69.
- Cariello, M., Piccinin, E., Zerlotin, R., Piglionica, M., Peres, C., Divella, C., et al. Moschetta, A. 2021. Adhesion of Platelets to Colon Cancer Cells Is Necessary to Promote Tumor Development in Xenograft, Genetic and Inflammation Models. *Cancers (Basel)*, 13.
- Cheng, N., Zhang, Y., Delaney, M. K., Wang, C., Bai, Y., Skidgel, R. A. & Du, X. 2021. Targeting G α (13)-integrin interaction ameliorates systemic inflammation. *Nat Commun*, 12, 3185.
- Cho, M. S., Li, J., Gonzalez-Delgado, R., Lee, H., Vasquez, M., He, T., et al. Afshar-Kharghan, V. 2021. The effect of platelet G proteins on platelet extravasation and tumor growth in the murine model of ovarian cancer. *Blood Adv*, 5, 1947-1951.
- Chu, S. G., Becker, R. C., Berger, P. B., Bhatt, D. L., Eikelboom, J. W., Konkle, B., et al. Berger, J. S. 2010. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 8, 148-56.
- Copija, A., Nowakowska-Zajdel, E., Janion, K. & Walkiewicz, K. 2020. Clinical Characteristics of Colorectal Cancer Patients in terms of Selected Platelet Indices. *Dis Markers*, 2020, 6145604.
- Li, N., Li, N., Liu, X., Yun, Z. Y., Niu, Y., Zhang, Y., et al. Wang, R. T. 2017. Platelet distribution width correlates with prognosis of non-small cell lung cancer. *Sci Rep*, 7, 3456.



- Dajani, K., O'reilly, D. A., Carino, N. L., Ghaneh, P., Poston, G. & Wu, A. 2009. The prognostic significance of the preoperative full blood count after resection of colorectal liver metastases. *HPB Surg*, 2009, 425065.
- Dashevsky, O., Varon, D. & Brill, A. 2009. Platelet-derived microparticles promote invasiveness of prostate cancer cells via upregulation of MMP-2 production. *Int J Cancer*, 124, 1773-7.
- Demers, M., Krause, D. S., Schatzberg, D., Martinod, K., Voorhees, J. R., Fuchs, T. A., et al. Wagner, D. D. 2012. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109, 13076-81.
- Desgrosellier, J. S. & Cheresch, D. A. 2010. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*, 10, 9-22.
- Detopoulou, P., Panoutsopoulos, G. I., Mantoglou, M., Michailidis, P., Pantazi, I., Papadopoulos, S. & Rojas Gil, A. P. 2023. Relation of Mean Platelet Volume (MPV) with Cancer: A Systematic Review with a Focus on Disease Outcome on Twelve Types of Cancer. *Curr Oncol*, 30, 3391-3420.
- Dhillon, A. S., Hagan, S., Rath, O. & Kolch, W. 2007. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene*, 26, 3279-90.
- Doubeni, C. A., Major, J. M., Laiyemo, A. O., Schootman, M., Zauber, A. G., Hollenbeck, A. R., et al. Allison, J. 2012. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*, 104, 1353-62.
- Estevez, B. & Du, X. 2017. New Concepts and Mechanisms of Platelet Activation Signaling. *Physiology (Bethesda)*, 32, 162-177.
- Felding-Habermann, B., O'toole, T. E., Smith, J. W., Fransvea, E., Ruggeri, Z. M., Ginsberg, M. H., et al. Mueller, B. M. 2001. Integrin activation controls metastasis in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 1853-8.
- Feng, J. F., Sheng, C., Zhao, Q. & Chen, P. 2019. Prognostic value of mean platelet volume/platelet count ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study. *PeerJ*, 7, e7246.
- Fitzmaurice, C., Abate, D., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdel-Rahman, O., et al. Murray, C. J. L. 2019. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*, 5, 1749-1768.
- Flavell, R. A., Sanjabi, S., Wrzesinski, S. H. & Licona-Limón, P. 2010. The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFbeta. *Nat Rev Immunol*, 10, 554-67.
- Franco, A. T., Corken, A. & Ware, J. 2015. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*, 126, 582-8.
- Gasic, G. J., Gasic, T. B. & Stewart, C. C. 1968. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 61, 46-52.
- Giannakeas, V., Kotsopoulos, J., Cheung, M. C., Rosella, L., Brooks, J. D., Lipscombe, L., et al. Narod, S. A. 2022. Analysis of Platelet Count and New cancer Diagnosis Over a 10-Year Period. *JAMA Netw Open*, 5, e2141633.
- Iskender, E. M. & Poole, A. W. 2015. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev*, 29, 153-62.
- Iskender, H. A., Burnouf, T., Radosevic, M. & El-Ekiaby, M. 2013. The platelet-cancer loop. *Eur J Intern Med*, 24, 393-400.



- Greene, F. L. & Sobin, L. H. 2008. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA Cancer J Clin*, 58, 180-90.
- Guo, T., Krzystanek, M., Szallasi, Z. & Szallasi, A. 2014. Thrombocytosis portends adverse prognostic significance in patients with stage II colorectal carcinoma. *F1000Res*, 3, 180.
- Gupta, P., Chiang, S. F., Sahoo, P. K., Mohapatra, S. K., You, J. F., Onthoni, D. D., et al. Tsai, W. S. 2019. Prediction of Colon Cancer Stages and Survival Period with Machine Learning Approach. *Cancers (Basel)*, 11.
- Haemmerle, M., Stone, R. L., Menter, D. G., Afshar-Kharghan, V. & Sood, A. K. 2018. The Platelet Lifeline to Cancer: Challenges and Opportunities. *Cancer Cell*, 33, 965-983.
- Harrison, C. N., Bareford, D., Butt, N., Campbell, P., Conneally, E., Drummond, M., et al. McMullin, M. F. 2010. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol*, 149, 352-75.
- Hassan, N., Efinger, J., Kiesel, L., Bendas, G. & Götte, M. 2023. The Tissue Factor Pathway in Cancer: Overview and Role of Heparan Sulfate Proteoglycans. *Cancers (Basel)*, 15.
- Heinmöller, E., Weinel, R. J., Heidtmann, H. H., Salge, U., Seitz, R., Schmitz, I., et al. Zirngibl, H. 1996. Studies on tumor-cell-induced platelet aggregation in human lung cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol*, 122, 735-44.
- Iba, T. & Levy, J. H. 2018. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost*, 16, 231-241.
- Jain, S., Russell, S. & Ware, J. 2009. Platelet glycoprotein VI facilitates experimental lung metastasis in syngenic mouse models. *J Thromb Haemost*, 7, 1713-7.
- Jain, S., Zuka, M., Liu, J., Russell, S., Dent, J., Guerrero, J. A., et al. Ware, J. 2007. Platelet glycoprotein Ib alpha supports experimental lung metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 9024-8.
- Janowska-Wieczorek, A., Wysoczynski, M., Kijowski, J., Marquez-Curtis, L., Machalinski, B., Ratajczak, J. & Ratajczak, M. Z. 2005. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer*, 113, 752-60.
- Jass, J. R. & Morson, B. C. 1987. Reporting colorectal cancer. *J Clin Pathol*, 40, 1016-23.
- Jayatilleke, K. M. & Hulett, M. D. 2020. Heparanase and the hallmarks of cancer. *J Transl Med*, 18, 453.
- Josa, V., Krzystanek, M., Eklund, A. C., Salamon, F., Zarand, A., Szallasi, Z. & Baranyai, Z. 2015. Relationship of postoperative thrombocytosis and survival of patients with colorectal cancer. *Int J Surg*, 18, 1-6.
- Jurasz, P., Alonso-Escolano, D. & Radomski, M. W. 2004. Platelet--cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation. *Br J Pharmacol*, 143, 819-26.
- Karagöz, B., Sücüllü, İ., Sayan, Ö., Bilgi, O., Tuncel, T., Filiz, A. İ., et al. Kandemir, G. 2010. Platelet indices in patients with colorectal cancer. *Central European Journal of Medicine*, 5, 365-368.
- G., Placke, T. & Salih, H. R. 2009. Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity. *Cancer Res*, 69, 7775-83.



- Labeda, I., Lusikooy, R. E., Mappincara, Dani, M. I., Sampetoding, S., Kusuma, M. I., et al. Faruk, M. 2022. Colorectal cancer survival rates in Makassar, Eastern Indonesia: A retrospective Cohort Study. *Ann Med Surg (Lond)*, 74, 103211.
- Labelle, M., Begum, S. & Hynes, R. O. 2014. Platelets guide the formation of early metastatic niches. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111, E3053-61.
- Leblanc, R. & Peyruchaud, O. 2016. Metastasis: new functional implications of platelets and megakaryocytes. *Blood*, 128, 24-31.
- Li, J., Guo, B. C., Sun, L. R., Wang, J. W., Fu, X. H., Zhang, S. Z., et al. Ding, K. F. 2014a. TNM staging of colorectal cancer should be reconsidered by T stage weighting. *World J Gastroenterol*, 20, 5104-12.
- Li, J., Yi, C. H., Hu, Y. T., Li, J. S., Yuan, Y., Zhang, S. Z., et al. Ding, K. F. 2016. TNM Staging of Colorectal Cancer Should be Reconsidered According to Weighting of the T Stage: Verification Based on a 25-Year Follow-Up. *Medicine (Baltimore)*, 95, e2711.
- Li, J. Y., Li, Y., Jiang, Z., Wang, R. T. & Wang, X. S. 2014b. Elevated mean platelet volume is associated with presence of colon cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 10501-4.
- Li, L., Huang, X. Y., Li, N., Cui, M. M. & Wang, R. T. 2019. Platelet Indices in Colorectal Cancer Patients with Synchronous Liver Metastases. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 6397513.
- Li, R., Ren, M., Chen, N., Luo, M., Deng, X., Xia, J., et al. Wu, J. 2014c. Presence of intratumoral platelets is associated with tumor vessel structure and metastasis. *BMC Cancer*, 14, 167.
- Lin, M. S., Huang, J. X., Zhu, J. & Shen, H. Z. 2012. Elevation of platelet count in patients with colorectal cancer predicts tendency to metastases and poor prognosis. *Hepatogastroenterology*, 59, 1687-90.
- Lin, R. J., Afshar-Kharghan, V. & Schafer, A. I. 2014. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion. *Blood*, 124, 184-7.
- Liu, P., Zhu, Y. & Liu, L. 2015. Elevated pretreatment plasma D-dimer levels and platelet counts predict poor prognosis in pancreatic adenocarcinoma. *Oncotargets Ther*, 8, 1335-40.
- Long, Y., Wang, T., Gao, Q. & Zhou, C. 2016. Prognostic significance of pretreatment elevated platelet count in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*, 7, 81849-81861.
- Lou, X. L., Sun, J., Gong, S. Q., Yu, X. F., Gong, R. & Deng, H. 2015. Interaction between circulating cancer cells and platelets: clinical implication. *Chin J Cancer Res*, 27, 450-60.
- Lu, N., Guan, X., Zhu, J., Li, Y. & Zhang, J. 2023. A Contrast-Enhanced CT-Based Deep Learning System for Preoperative Prediction of Colorectal Cancer Staging and RAS Mutation. 15, 4497.
- Lu, Y. J., Cui, M. T., Liang, Z. W., Wang, W. J., Jiang, M., Xu, M. D., et al. Duan, W. M. 2019. Prognostic values of platelet-associated indicators in advanced breast cancer. *Transl Cancer Res*, 8, 1326-1335.
- Ma, X., Wang, Y., Sheng, H., Tian, W., Qi, Z., Teng, F. & Xue, F. 2014. Prognostic significance of thrombocytosis, platelet parameters and aggregation rates epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*, 40, 178-83.
- K. R. & Italiano, J. E., Jr. 2013. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol*, 201, 785-96.



- Maluf, C. B., Barreto, S. M. & Vidigal, P. G. 2015. Standardization and reference intervals of platelet volume indices: Insight from the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-BRASIL). *Platelets*, 26, 413-20.
- Mammadova-Bach, E., Zigrino, P., Brucker, C., Bourdon, C., Freund, M., De Arcangelis, A., et al. Mangin, P. H. 2016. Platelet integrin $\alpha 6 \beta 1$ controls lung metastasis through direct binding to cancer cell-derived ADAM9. *JCI Insight*, 1, e88245.
- Meikle, C. K., Kelly, C. A., Garg, P., Wuescher, L. M., Ali, R. A. & Worth, R. G. 2016. Cancer and Thrombosis: The Platelet Perspective. *Front Cell Dev Biol*, 4, 147.
- Metelli, A., Salem, M., Wallace, C. H., Wu, B. X., Li, A., Li, X. & Li, Z. 2018. Immunoregulatory functions and the therapeutic implications of GARP-TGF- β in inflammation and cancer. *J Hematol Oncol*, 11, 24.
- Michael, J. V., Wurtzel, J. G. T., Mao, G. F., Rao, A. K., Kolpakov, M. A., Sabri, A., et al. Goldfinger, L. E. 2017. Platelet microparticles infiltrating solid tumors transfer miRNAs that suppress tumor growth. *Blood*, 130, 567-580.
- Moore, C. & Emerson, M. 2012. Assessment of platelet aggregation responses in vivo in the mouse. *Methods Mol Biol*, 788, 21-8.
- Ntolios, P., Papanas, N., Nena, E., Boglou, P., Koulelidis, A., Tzouvelekis, A., et al. Steiropoulos, P. 2016. Mean Platelet Volume as a Surrogate Marker for Platelet Activation in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 22, 346-50.
- Offermanns, S. 2006. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res*, 99, 1293-304.
- Omar, M., Tanriverdi, O., Cokmert, S., Oktay, E., Yersal, O., Pilanci, K. N., et al. Barutca, S. 2018. Role of increased mean platelet volume (MPV) and decreased MPV/platelet count ratio as poor prognostic factors in lung cancer. *Clin Respir J*, 12, 922-929.
- Oncel, M., Kiyici, A., Oncel, M., Sunam, G. S., Sahin, E. & Adam, B. 2015. Evaluation of Platelet Indices in Lung Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16, 7599-602.
- Orellana, R., Kato, S., Erices, R., Bravo, M. L., Gonzalez, P., Oliva, B., et al. Owen, G. I. 2015. Platelets enhance tissue factor protein and metastasis initiating cell markers, and act as chemoattractants increasing the migration of ovarian cancer cells. *BMC Cancer*, 15, 290.
- Palacios-Acedo, A. L., Mège, D., Crescence, L., Dignat-George, F., Dubois, C. & Panicot-Dubois, L. 2019. Platelets, Thrombo-Inflammation, and Cancer: Collaborating With the Enemy. *Front Immunol*, 10, 1805.
- Plantureux, L., Mège, D., Crescence, L., Carminita, E., Robert, S., Cointe, S., et al. Panicot-Dubois, L. 2020. The Interaction of Platelets with Colorectal Cancer Cells Inhibits Tumor Growth but Promotes Metastasis. *Cancer Res*, 80, 291-303.
- Pu, F., Li, X., Wang, S., Huang, Y. & Wang, D. 2021. Platelet supernatant with longer storage inhibits tumor cell growth. *Transfus Apher Sci*, 60, 103042.
- Qian, W., Ge, X. X., Wu, J., Gong, F. R., Wu, M. Y., Xu, M. D., et al. Tao, M. 2019. Prognostic evaluation of resectable colorectal cancer using platelet-associated indicators. *Oncol Lett*, 18, 571-580.
- Singh, R., Jones, A., Orr, C., Bricks, C. S., Hopman, W. M. & Hammad, N. 2016. Thrombocytosis as a predictor of poor prognosis in colorectal cancer patients. 34, 540-540.



- Rao, X. D., Zhang, H., Xu, Z. S., Cheng, H., Shen, W. & Wang, X. P. 2018. Poor prognostic role of the pretreatment platelet counts in colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97, e10831.
- Rawla, P., Sunkara, T. & Barsouk, A. 2019. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*, 14, 89-103.
- Rickles, F. R. & Falanga, A. 2001. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res*, 102, V215-24.
- Rodrigues, S. F. & Granger, D. N. 2015. Blood cells and endothelial barrier function. *Tissue Barriers*, 3, e978720.
- Rosen, R. D. & Sapra, A. 2023. TNM Classification. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Amit Sapra declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.
- Sabrkhan, S., Kuijpers, M. J., Verheul, H. M., Griffioen, A. W. & Oude Egbrink, M. G. 2015. Platelets: an unexploited data source in biomarker research. *Lancet Haematol*, 2, e512-3.
- Sachdev, R., Tiwari, A. K., Goel, S., Raina, V. & Sethi, M. 2014. Establishing biological reference intervals for novel platelet parameters (immature platelet fraction, high immature platelet fraction, platelet distribution width, platelet large cell ratio, platelet-X, plateletcrit, and platelet distribution width) and their correlations among each other. *Indian J Pathol Microbiol*, 57, 231-5.
- Sadallah, S., Schmied, L., Eken, C., Charoudeh, H. N., Amicarella, F. & Schifferli, J. A. 2016. Platelet-Derived Ectosomes Reduce NK Cell Function. *J Immunol*, 197, 1663-71.
- Samuel, D., Bhat, A. N. & Prabhu, V. M. 2020. Platelet Indices as Predictive Markers of Prognosis in Critically Ill Patients: A Prospective Study. *Indian J Crit Care Med*, 24, 817-822.
- Scridon, A. 2022. Platelets and Their Role in Hemostasis and Thrombosis: From Physiology to Pathophysiology and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences* [Online], 23. Available: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/21/12772>.
- Senchenkova, E. Y., Komoto, S., Russell, J., Almeida-Paula, L. D., Yan, L. S., Zhang, S. & Granger, D. N. 2013. Interleukin-6 mediates the platelet abnormalities and thrombogenesis associated with experimental colitis. *Am J Pathol*, 183, 173-81.
- Shao, B., Wahrenbrock, M. G., Yao, L., David, T., Coughlin, S. R., Xia, L., et al. McEver, R. P. 2011. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. *Blood*, 118, 4015-23.
- Shaukat, A., Kahi, C. J., Burke, C. A., Rabeneck, L., Sauer, B. G. & Rex, D. K. 2021. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 116.
- Shirai, T., Inoue, O., Tamura, S., Tsukiji, N., Sasaki, T., Endo, H., et al. Suzuki-Inoue, S. 2017. C-type lectin-like receptor 2 promotes hematogenous tumor metastasis and prothrombotic state in tumor-bearing mice. *J Thromb aemost*, 15, 513-525.



- Siddeek, R. a. T., Gupta, A., Gupta, S., Goyal, B., Gupta, A. K., Agrawal, S., et al. Kant, R. 2020. Evaluation of platelet distribution width as novel biomarker in gall bladder cancer. *J Carcinog*, 19, 5.
- Skog, J., Würdinger, T., Van Rijn, S., Meijer, D. H., Gainche, L., Sena-Esteves, M., et al. Breakefield, X. O. 2008. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol*, 10, 1470-6.
- Smith, R. A. & Oeffinger, K. C. 2020. The Importance of Cancer Screening. *Med Clin North Am*, 104, 919-938.
- Sobolewska, A., Włodarczyk, M., Stec-Michalska, K., Fichna, J. & Wiśniewska-Jarosińska, M. 2016. Mean Platelet Volume in Crohn's Disease Patients Predicts Sustained Response to a 52-Week Infliximab Therapy: A Pilot Study. *Dig Dis Sci*, 61, 542-9.
- Song, Q., Wu, J.-Z., Wang, S. & Chen, W.-H. 2019. Elevated preoperative platelet distribution width predicts poor prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Scientific Reports*, 9, 15234.
- Steinbrecher, K. A., Horowitz, N. A., Blevins, E. A., Barney, K. A., Shaw, M. A., Harmel-Laws, E., et al. Palumbo, J. S. 2010. Colitis-associated cancer is dependent on the interplay between the hemostatic and inflammatory systems and supported by integrin $\alpha(M)\beta(2)$ engagement of fibrinogen. *Cancer Res*, 70, 2634-43.
- Strasenburg, W., Jóźwicki, J., Dursiewicz, J., Kuffel, B., Kulczyk, M. P., Kowalewski, A., et al. Adamowicz, J. 2022. Tumor Cell-Induced Platelet Aggregation as an Emerging Therapeutic Target for Cancer Therapy. *Front Oncol*, 12, 909767.
- Suzuki-Inoue, K. 2019. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin. *Blood*, 134, 1912-1918.
- Telloni, S. M. 2017. Tumor Staging and Grading: A Primer. *Methods Mol Biol*, 1606, 1-17.
- Tinoco, R., Otero, D. C., Takahashi, A. A. & Bradley, L. M. 2017. PSGL-1: A New Player in the Immune Checkpoint Landscape. *Trends Immunol*, 38, 323-335.
- Tong, G. J., Zhang, G. Y., Liu, J., Zheng, Z. Z., Chen, Y., Niu, P. P. & Xu, X. T. 2018. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol*, 9, 148-161.
- Trikha, M., Zhou, Z., Timar, J., Raso, E., Kennel, M., Emmell, E. & Nakada, M. T. 2002. Multiple roles for platelet GPIIb/IIIa and $\alpha v \beta 3$ integrins in tumor growth, angiogenesis, and metastasis. *Cancer Res*, 62, 2824-33.
- Turpin, B., Miller, W., Rosenfeldt, L., Kombrinck, K., Flick, M. J., Steinbrecher, K. A., et al. Palumbo, J. S. 2014. Thrombin drives tumorigenesis in colitis-associated colon cancer. *Cancer Res*, 74, 3020-3030.
- Vagdatli, E., Gounari, E., Lazaridou, E., Katsibourlia, E., Tsikopoulou, F. & Labrianou, I. 2010. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*, 14, 28-32.
- . 2007. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*, 110, 1723-9.



- Viel, S., Marçais, A., Guimaraes, F. S., Loftus, R., Rabilloud, J., Grau, M., et al. Walzer, T. 2016. TGF- β inhibits the activation and functions of NK cells by repressing the mTOR pathway. *Sci Signal*, 9, ra19.
- Waldner, M. J., Foersch, S. & Neurath, M. F. 2012. Interleukin-6--a key regulator of colorectal cancer development. *Int J Biol Sci*, 8, 1248-53.
- Wang, L., Wang, X., Guo, E., Mao, X. & Miao, S. 2022. Emerging roles of platelets in cancer biology and their potential as therapeutic targets. *Front Oncol*, 12, 939089.
- Wang, Y. H., Deng, S. J., Yang, Y. D., Yao, N., Zhao, J. M., Min, G. T., et al. Chen, W. 2017. The pretreatment thrombocytosis may predict prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biomark Med*, 11, 195-210.
- Who 2020. Indonesia, Source: Globocan 2020. *IARC*.
- Wirtz, D., Konstantopoulos, K. & Searson, P. C. 2011. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis. *Nat Rev Cancer*, 11, 512-22.
- Wiwanitkit, V. 2004. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Appl Thromb Hemost*, 10, 175-8.
- Włodarczyk, M., Kasprzyk, J., Sobolewska-Włodarczyk, A., Włodarczyk, J., Tchórzewski, M., Dziki, A. & Dziki, Ł. 2016. Mean platelet volume as a possible biomarker of tumor progression in rectal cancer. *Cancer Biomark*, 17, 411-417.
- World Health Organization (Who). 2020. Cancer Indonesia 2020 country profile Available: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/cancer/idn-2020.pdf?sfvrsn=46ea6569_2&download=true.
- Wu, Y. Y., Zhang, X., Qin, Y. Y., Qin, J. Q. & Lin, F. Q. 2019. Mean platelet volume/platelet count ratio in colorectal cancer: a retrospective clinical study. *BMC Cancer*, 19, 314.
- Xu, X. R., Carrim, N., Neves, M. A., Mckeown, T., Stratton, T. W., Coelho, R. M., et al. Ni, H. 2016. Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies. *Thromb J*, 14, 29.
- Xu, X. R., Yousef, G. M. & Ni, H. 2018. Cancer and platelet crosstalk: opportunities and challenges for aspirin and other antiplatelet agents. *Blood*, 131, 1777-1789.
- Yang, J., Antin, P., Berx, G., Blanpain, C., Brabletz, T., Bronner, M., et al. Sheng, G. 2020. Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 21, 341-352.
- Yang, Y., Wang, Y. & Wang, Z. 2022. Construction of a new clinical staging system for colorectal cancer based on the lymph node ratio: A validation study. *Front Surg*, 9, 929576.
- Yu, L., Guo, Y., Chang, Z., Zhang, D., Zhang, S., Pei, H., et al. Chen, Y. 2021. Bidirectional Interaction Between Cancer Cells and Platelets Provides Potential Strategies for Cancer Therapies. *Front Oncol*, 11, 764119.
- Yan, L., Yang, W., Wu, F. Q., Ling, Y., Chen, S. Z., et al. Wang, H. Y. 2014. Platelets promote tumour metastasis via interaction between TLR4 and tumour cell-released high-mobility group box1 protein. *Nat Commun*, 5, 256.



- Zhang, H., Lin, F. & Wang, Z. 2023. Mean platelet volume/platelet count ratio in combination with tumor markers in colorectal cancer: a retrospective clinical study. *BMC Cancer*, 23, 124.
- Zhang, X., Cui, M. M., Fu, S., Li, L. L., Liu, Y. S., Liu, Z. P., et al. Yu, K. J. 2017. Platelet distribution width correlates with prognosis of gastric cancer. *Oncotarget*, 8, 20213-20219.
- Zhang, X., Niu, Y., Wang, X., Liu, Z. P., Liu, T. & Wang, R. T. 2018. Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Are Associated with Gallbladder Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 19, 351-355.
- Zhang, Z., Xu, X., Ni, H. & Deng, H. 2014. Platelet indices are novel predictors of hospital mortality in intensive care unit patients. *J Crit Care*, 29, 885.e1-6.
- Zhu, X., Cao, Y., Lu, P., Kang, Y., Lin, Z., Hao, T. & Song, Y. 2018. Evaluation of platelet indices as diagnostic biomarkers for colorectal cancer. *Sci Rep*, 8, 11814.
- Zhuge, Y., Zhou, J. Y., Yang, G. D., Zu, D. L., Xu, X. L., Tian, M. Q. & Lu, G. H. 2009. Activated changes of platelet ultra microstructure and plasma granule membrane protein 140 in patients with non-small cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)*, 122, 1026-31.



LAMPIRAN

Data penelitian

pc	pdw	mpv	pct	mpv/pc	tumor	node	metastasis	stage
1075	12.9	12.6	0.7	0.012	4	1	1	4
950	11.9	10.9	0.6	0.011	4	1	1	4
890	11.2	10.8	0.5	0.012	4	1	1	4
874	10.9	10.7	0.5	0.012	4	1	1	4
859	10.8	10.9	0.5	0.013	4	1	1	4
852	11.2	10.7	0.6	0.013	4	1	1	4
835	10.9	11.8	0.5	0.014	4	1	1	4
824	10.5	10.6	0.5	0.013	4	1	1	4
821	10.5	10.2	0.5	0.012	4	1	1	4
798	11.5	11.6	0.5	0.015	4	1	1	4
782	10.2	10.9	0.5	0.014	4	1	1	4
779	11.7	11.5	0.4	0.015	4	1	1	4
778	11.5	11.2	0.5	0.014	4	1	1	4
777	10.1	10.5	0.5	0.014	4	1	1	4
771	11.5	11.2	0.5	0.015	4	1	1	4
771	12.1	11.2	0.5	0.015	4	1	1	4
770	10.7	10.2	0.4	0.013	4	1	1	4
755	11.8	12.1	0.5	0.016	4	1	1	4
752	10	10.4	0.4	0.014	4	1	1	4
736	11.7	11.5	0.5	0.016	4	1	1	4
733	10.2	10.5	0.4	0.014	4	1	1	4
725	11.5	11.4	0.5	0.016	4	1	1	4
723	10.8	10.5	0.3	0.015	4	1	1	4
721	10.8	10.8	0.5	0.015	4	1	1	4
721	11.5	11.2	0.5	0.016	4	1	1	4
720	10.3	10.7	0.5	0.015	4	1	1	4
711	10.9	11.2	0.5	0.016	4	1	1	4
711	10.6	10.2	0.4	0.014	4	1	1	4
699	10.5	10.2	0.5	0.015	4	1	1	4
698	10.9	10.5	0.4	0.015	4	1	1	4
696	10.7	9.9	0.3	0.014	4	1	1	4
692	10.3	10.2	0.4	0.015	4	1	1	4
686	11.6	10.8	0.4	0.016	4	1	1	4
685	10.5	10.2	0.5	0.015	4	1	1	4
675	10.2	10.3	0.4	0.015	4	1	1	4
674	10.6	10.5	0.5	0.016	4	1	1	4
672	10.2	10.1	0.5	0.015	4	1	1	4
668	10.6	10.1	0.5	0.015	4	1	1	4
667	11.8	11.3	0.5	0.017	4	1	1	4
665	10.7	10.9	0.3	0.016	4	1	1	4
665	11.9	11.2	0.6	0.017	4	1	1	4
655	10.7	10.8	0.6	0.016	4	1	1	4
654	10.4	10.6	0.5	0.016	4	1	1	4
651	10.2	10.1	0.3	0.016	4	1	1	4
650	10.2	10.3	0.3	0.016	4	1	1	4
644	10.6	10.1	0.4	0.016	4	1	1	4
	10.7	10.8	0.3	0.017	4	1	1	4
	10	10.1	0.5	0.016	4	1	1	4
	10.5	10.2	0.3	0.016	4	1	1	4
	10.8	10.2	0.5	0.016	4	1	1	4
	10	10.2	0.3	0.016	4	1	1	4
	10.7	10.6	0.3	0.017	4	1	1	4
	10.5	10.3	0.4	0.016	4	1	1	4



621	12.9	11.3	0.3	0.018	4	1	1	4
620	10.7	9.9	0.3	0.016	4	1	1	4
617	10.6	10.8	0.5	0.018	4	1	1	4
610	10.9	11.2	0.4	0.018	4	1	1	4
610	10.3	10.2	0.4	0.017	4	1	1	4
610	10.5	10.2	0.4	0.017	4	1	1	4
605	10.4	10.8	0.3	0.018	4	1	1	4
602	10.3	10.5	0.6	0.017	4	1	1	4
601	9.7	9.4	0.4	0.016	4	1	1	4
598	9.9	9.1	0.5	0.015	4	1	1	4
590	10.5	10.8	0.4	0.018	4	1	1	4
564	10	10.2	0.4	0.018	4	1	1	4
518	10.2	10.4	0.4	0.02	4	1	1	4
516	10.5	10.7	0.4	0.021	4	1	1	4
689	10.7	11.2	0.3	0.016	3	1	1	4
670	11	10.2	0.4	0.015	3	1	1	4
658	11.5	11.2	0.5	0.017	3	1	1	4
651	11.8	11.2	0.5	0.017	3	1	1	4
636	10.4	10.1	0.3	0.016	3	1	1	4
610	10.1	10.1	0.3	0.017	3	1	1	4
605	10.5	10.5	0.4	0.017	3	1	1	4
598	9.5	9.4	0.3	0.016	3	1	1	4
596	10.2	10.1	0.4	0.017	3	1	1	4
596	10.3	10.4	0.5	0.017	3	1	1	4
595	10.2	10.3	0.4	0.017	3	1	1	4
591	10.9	9.5	0.4	0.016	3	1	1	4
589	10.5	10.4	0.5	0.018	3	1	1	4
557	9.8	10.2	0.4	0.018	3	1	1	4
521	10.2	10.5	0.5	0.02	3	1	1	4
646	10.8	10.2	0.3	0.016	4	1	0	4
610	10.1	10.8	0.4	0.018	4	1	0	4
594	10.5	10.3	0.5	0.017	4	1	0	4
569	9.1	9.1	0.3	0.016	3	1	1	3
559	9.8	9.6	0.2	0.017	3	1	1	3
552	9.7	8.7	0.3	0.016	3	1	1	3
411	9.5	9	0.2	0.022	3	1	1	3
664	10.1	10.3	0.4	0.016	4	1	0	3
609	10.1	10.5	0.5	0.017	4	1	0	3
588	9.7	9.1	0.3	0.015	4	1	0	3
587	9	8.9	0.2	0.015	4	1	0	3
587	9.7	9.5	0.2	0.016	4	1	0	3
584	9.5	8.1	0.2	0.014	4	1	0	3
581	8.9	8.7	0.3	0.015	4	1	0	3
580	9.6	9.2	0.2	0.016	4	1	0	3
577	8.7	8.5	0.3	0.015	4	1	0	3
575	8.9	8.7	0.3	0.015	4	1	0	3
575	9	8.9	0.2	0.015	4	1	0	3
573	9.1	9.8	0.3	0.017	4	1	0	3
572	9.2	9.5	0.2	0.017	4	1	0	3
565	9.5	9.4	0.2	0.017	4	1	0	3
558	9.1	9.8	0.2	0.018	4	1	0	3
557	8.6	8.5	0.3	0.015	4	1	0	3
556	8.2	9.2	0.3	0.017	4	1	0	3
556	8.5	8.7	0.2	0.016	4	1	0	3
556	8.2	8.4	0.2	0.015	4	1	0	3
555	8.1	9.2	0.2	0.017	4	1	0	3
	9	9.5	0.2	0.017	4	1	0	3
	10.2	9.5	0.2	0.017	4	1	0	3
	10.2	8.1	0.2	0.015	4	1	0	3
	10.5	8.5	0.3	0.016	4	1	0	3
	10.2	9.2	0.2	0.017	4	1	0	3
	10.1	9	0.2	0.017	4	1	0	3
	10.3	9.9	0.2	0.018	4	1	0	3



537	8.1	9.2	0.2	0.017	4	1	0	3
534	8.9	8.8	0.1	0.016	4	1	0	3
529	9.2	8.8	0.2	0.017	4	1	0	3
527	9.4	8.9	0.2	0.017	4	1	0	3
526	9.2	9.1	0.2	0.017	4	1	0	3
525	9	9.1	0.1	0.017	4	1	0	3
525	9.2	9.7	0.2	0.018	4	1	0	3
524	9.9	9.8	0.1	0.019	4	1	0	3
524	9.9	9.5	0.3	0.018	4	1	0	3
521	9.1	9.8	0.3	0.019	4	1	0	3
519	9.7	10.2	0.3	0.02	4	1	0	3
519	9.5	9.1	0.2	0.018	4	1	0	3
517	9.3	9.9	0.2	0.019	4	1	0	3
514	9.4	9.7	0.2	0.019	4	1	0	3
512	8.9	8.6	0.3	0.017	4	1	0	3
511	9.9	9.5	0.1	0.019	4	1	0	3
510	9.3	8.5	0.2	0.017	4	1	0	3
504	8.6	8.8	0.2	0.017	4	1	0	3
503	9.5	9.9	0.3	0.02	4	1	0	3
502	9.7	8.7	0.3	0.017	4	1	0	3
500	9.7	9.5	0.2	0.019	4	1	0	3
499	9.4	9.9	0.2	0.02	4	1	0	3
498	9.5	9.2	0.1	0.018	4	1	0	3
488	9	9.1	0.1	0.019	4	1	0	3
484	8.8	8.7	0.2	0.018	4	1	0	3
482	8.8	8.5	0.2	0.018	4	1	0	3
467	8.6	8.2	0.2	0.018	4	1	0	3
463	8.8	7.6	0.2	0.016	4	1	0	3
449	8.8	8.2	0.1	0.018	4	1	0	3
432	9.2	9.2	0.1	0.021	4	1	0	3
422	8.9	8.6	0	0.02	4	1	0	3
341	8.7	8.5	0.1	0.025	4	1	0	3
552	8.7	8.8	0.3	0.016	3	1	0	3
551	9.2	9.1	0.2	0.017	3	1	0	3
512	9.2	9	0.2	0.018	3	1	0	3
511	8.8	8.6	0.3	0.017	3	1	0	3
503	9.2	9.3	0.3	0.018	3	1	0	3
502	9.3	6.5	0.3	0.013	3	1	0	3
501	9.5	9.1	0.5	0.018	3	1	0	3
500	9.5	9.3	0.1	0.019	3	1	0	3
495	9.6	9.3	0.2	0.019	3	1	0	3
495	9.3	9.4	0.3	0.019	3	1	0	3
489	9.1	9.3	0.1	0.019	3	1	0	3
487	9.2	9.5	0.2	0.02	3	1	0	3
485	9.2	9.2	0.2	0.019	3	1	0	3
480	8.5	8.6	0.2	0.018	3	1	0	3
477	8.7	8.6	0.3	0.018	3	1	0	3
473	8.1	8.3	0.2	0.018	3	1	0	3
467	8.5	8.6	0.2	0.018	3	1	0	3
450	9.6	9.3	0.1	0.021	3	1	0	3
448	9.1	8.7	0.2	0.019	3	1	0	3
445	9	9.2	0.2	0.021	3	1	0	3
440	8.5	7.9	0.2	0.018	3	1	0	3
440	8.5	8.2	0.2	0.019	3	1	0	3
440	7.5	7.9	0.2	0.018	3	1	0	3
440	7.5	7.9	0.2	0.018	3	1	0	3
	8.9	8.5	0.1	0.019	3	1	0	3
	8.2	8.9	0	0.021	3	1	0	3
	8.5	8.2	0.2	0.019	3	1	0	3
	8	9.1	0.1	0.021	3	1	0	3
	8.5	8.9	0.1	0.021	3	1	0	3
	8.7	8.7	0.2	0.021	3	1	0	3
	8.2	9	0.1	0.022	3	1	0	3



405	8.1	8.2	0.2	0.02	3	1	0	3
399	9.2	9.1	0.1	0.023	3	1	0	3
395	9.4	9.1	0.1	0.023	3	1	0	3
393	9.1	8.4	0.2	0.021	3	1	0	3
392	9.7	8.7	0.2	0.022	3	1	0	3
391	9.5	9.1	0	0.023	3	1	0	3
389	9.9	9.7	0.2	0.025	3	1	0	3
389	9	9	0	0.023	3	1	0	3
389	9.9	9.8	0.2	0.025	3	1	0	3
389	8.5	8.2	0.1	0.021	3	1	0	3
382	8.5	8.2	0.1	0.021	3	1	0	3
380	7.5	8.1	0.2	0.021	3	1	0	3
379	9.5	7.3	0.1	0.019	3	1	0	3
378	7.6	8.2	0.2	0.022	3	1	0	3
377	8.8	9.2	0	0.024	3	1	0	3
373	7.7	8.2	0.1	0.022	3	1	0	3
373	7.7	8.2	0.1	0.022	3	1	0	3
370	8.4	8.6	0	0.023	3	1	0	3
369	8.1	8.2	0.1	0.022	3	1	0	3
368	8.3	8	0	0.022	3	1	0	3
366	8	8.1	0.1	0.022	3	1	0	3
366	8.8	8.6	0	0.023	3	1	0	3
361	8.2	8.1	0	0.022	3	1	0	3
359	8.6	8.5	0.1	0.024	3	1	0	3
359	8.9	8.5	0.1	0.024	3	1	0	3
359	8.3	8.5	0	0.024	3	1	0	3
358	8.3	8.3	0.2	0.023	3	1	0	3
356	8.7	8.4	0.1	0.024	3	1	0	3
356	8.3	8.3	0.2	0.023	3	1	0	3
354	8.3	8.6	0	0.024	3	1	0	3
353	9.2	8.8	0	0.025	3	1	0	3
352	9.8	9.9	0.2	0.028	3	1	0	3
352	8.3	8.5	0.2	0.024	3	1	0	3
345	8.7	8.1	0.1	0.023	3	1	0	3
339	8.6	8.8	0	0.026	3	1	0	3
337	8.4	8.3	0.1	0.025	3	1	0	3
337	8.4	8.5	0	0.025	3	1	0	3
335	8	8.4	0.2	0.025	3	1	0	3
333	8.7	8.1	0	0.024	3	1	0	3
333	8.5	8.9	0.1	0.027	3	1	0	3
330	8.9	8.8	0.1	0.027	3	1	0	3
330	8.6	8.1	0	0.025	3	1	0	3
329	8.8	8.7	0.1	0.026	3	1	0	3
327	8.2	8.7	0	0.027	3	1	0	3
327	8.8	8.3	0	0.025	3	1	0	3
325	8.1	8	0.1	0.025	3	1	0	3
325	8.2	8.5	0.2	0.026	3	1	0	3
322	8.1	7.5	0.1	0.023	3	1	0	3
321	8.9	8.9	0	0.028	3	1	0	3
321	8.9	8.8	0.1	0.027	3	1	0	3
321	8	8.5	0	0.026	3	1	0	3
320	8.7	8.5	0	0.027	3	1	0	3
319	8.1	8.9	0.1	0.028	3	1	0	3
317	8.8	8.5	0.1	0.027	3	1	0	3
311	8.6	8.5	0.2	0.027	3	1	0	3
310	8.3	8.8	0.1	0.028	3	1	0	3
	8.7	8.5	0.1	0.027	3	1	0	3
	8.1	8.2	0	0.027	3	1	0	3
	8.3	8.2	0	0.027	3	1	0	3
	8.8	8.3	0	0.029	3	1	0	3
	8.5	7.7	0	0.027	3	1	0	3
	8.2	8.5	0.1	0.024	2	1	0	3
	8.2	8.1	0.1	0.024	2	1	0	3



330	8.7	8.7	0	0.026	2	1	0	3
330	8.7	8.1	0	0.025	2	1	0	3
330	8.6	8.1	0	0.025	2	1	0	3
330	8.6	8.1	0	0.025	2	1	0	3
312	8.5	8.9	0.1	0.029	2	1	0	3
300	8	8.9	0.1	0.03	2	1	0	3
577	9.1	9.5	0.2	0.016	4	0	0	3
466	9.8	8.9	0.2	0.019	4	0	0	3
443	7.5	7.2	0.1	0.016	4	0	0	3
256	8	8.1	0	0.032	2	1	0	2
492	8	8.2	0.2	0.017	4	0	0	2
451	8.2	8.6	0.1	0.019	4	0	0	2
436	9.1	8.9	0.1	0.02	4	0	0	2
430	7.8	7.2	0.2	0.017	4	0	0	2
424	7.8	7.2	0	0.017	4	0	0	2
405	8.9	8.1	0.1	0.02	4	0	0	2
403	8	8.3	0	0.021	4	0	0	2
403	8.5	9.6	0.1	0.024	4	0	0	2
398	8.6	8.6	0.1	0.022	4	0	0	2
397	7.9	8.3	0	0.021	4	0	0	2
389	8	8	0.1	0.021	4	0	0	2
363	9.4	8.3	0	0.023	4	0	0	2
348	7.2	7.9	0	0.023	4	0	0	2
312	7.1	7.8	0	0.025	4	0	0	2
416	8.9	9.1	0.1	0.022	3	0	0	2
408	7.8	7.5	0	0.018	3	0	0	2
400	8.9	8.1	0.1	0.02	3	0	0	2
398	8.7	8.2	0	0.021	3	0	0	2
393	7.3	8	0	0.02	3	0	0	2
389	8.1	8.2	0.1	0.021	3	0	0	2
374	8.6	8.7	0	0.023	3	0	0	2
371	8.2	8.3	0	0.022	3	0	0	2
364	8.8	8.9	0.1	0.024	3	0	0	2
364	8.2	9.1	0	0.025	3	0	0	2
357	8.2	8.5	0.1	0.024	3	0	0	2
354	9.7	9	0.2	0.025	3	0	0	2
347	7.9	8.3	0	0.024	3	0	0	2
347	8.5	8.5	0.1	0.024	3	0	0	2
347	8.3	8.6	0	0.025	3	0	0	2
343	8.5	8.3	0.1	0.024	3	0	0	2
340	8.5	8.1	0.2	0.024	3	0	0	2
340	8.5	8.1	0	0.024	3	0	0	2
335	8.3	8.5	0	0.025	3	0	0	2
333	8.9	8.9	0	0.027	3	0	0	2
333	8.2	8.5	0.1	0.026	3	0	0	2
332	8.2	8.5	0.1	0.026	3	0	0	2
327	8.1	8.2	0	0.025	3	0	0	2
326	8.2	8.1	0.1	0.025	3	0	0	2
326	8.2	8.1	0.1	0.025	3	0	0	2
325	8.1	8	0.1	0.025	3	0	0	2
322	8.5	8	0.1	0.025	3	0	0	2
321	8.5	8.1	0.1	0.025	3	0	0	2
320	8.1	8.5	0	0.027	3	0	0	2
320	8.5	8.2	0.1	0.026	3	0	0	2
320	8.3	8.1	0.1	0.025	3	0	0	2
313	8	8.5	0.1	0.027	3	0	0	2
	8.2	8	0.1	0.026	3	0	0	2
	8.2	8.1	0	0.026	3	0	0	2
	8.2	8.9	0.1	0.029	3	0	0	2
	8.3	8.8	0.1	0.029	3	0	0	2
	8.3	8.8	0.1	0.029	3	0	0	2
	8.7	8.2	0	0.027	3	0	0	2
	8	7.9	0.1	0.026	3	0	0	2



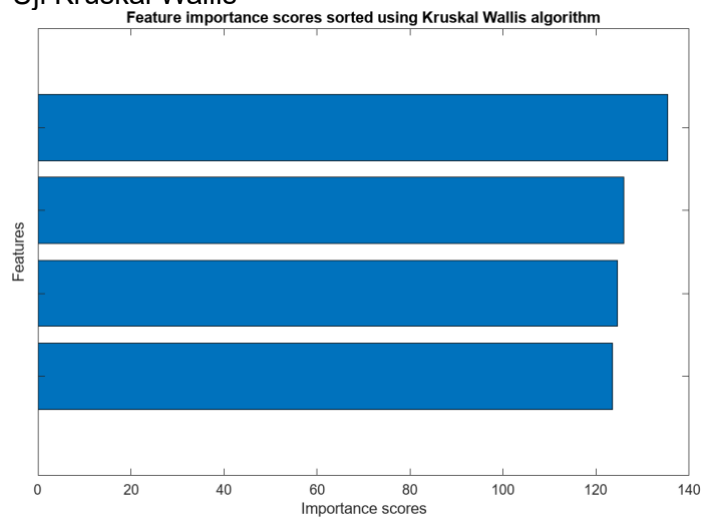
301	8.2	8.8	0	0.029	3	0	0	2
300	8.4	8.3	0	0.028	3	0	0	2
297	8.9	8.8	0.1	0.03	3	0	0	2
291	8	8.1	0	0.028	3	0	0	2
289	8.5	8.4	0.1	0.029	3	0	0	2
289	7.2	7.5	0	0.026	3	0	0	2
289	8.2	8.1	0	0.028	3	0	0	2
288	8.4	8	0	0.028	3	0	0	2
285	8.2	8.1	0.1	0.028	3	0	0	2
285	8.9	8.2	0.1	0.029	3	0	0	2
284	8.1	8.1	0	0.029	3	0	0	2
283	8.7	8.6	0.1	0.03	3	0	0	2
282	8.2	8.9	0	0.032	3	0	0	2
281	8.2	8	0	0.028	3	0	0	2
280	8.5	8.4	0	0.03	3	0	0	2
279	8.2	8.3	0	0.03	3	0	0	2
274	8.5	8.1	0	0.03	3	0	0	2
272	8.3	8.1	0	0.03	3	0	0	2
270	8.4	8.3	0	0.031	3	0	0	2
270	8	8.5	0	0.031	3	0	0	2
268	8.1	8.6	0	0.032	3	0	0	2
267	8.6	8.6	0	0.032	3	0	0	2
267	7.5	7.4	0	0.028	3	0	0	2
266	8.9	8.9	0	0.033	3	0	0	2
266	8.1	8.2	0	0.031	3	0	0	2
265	7.5	7.8	0.1	0.029	3	0	0	2
262	7.9	8.9	0	0.034	3	0	0	2
262	8.1	8	0	0.031	3	0	0	2
260	8.2	7.8	0	0.03	3	0	0	2
258	7.2	7.1	0	0.028	3	0	0	2
256	7.6	7.9	0	0.031	3	0	0	2
256	7.6	8.1	0.1	0.032	3	0	0	2
255	8.2	7.8	0	0.031	3	0	0	2
253	7	7.9	0	0.031	3	0	0	2
239	7.9	7.5	0	0.031	3	0	0	2
234	7.1	7.2	0	0.031	3	0	0	2
233	7.1	7.1	0	0.03	3	0	0	2
228	7	7.5	0	0.033	3	0	0	2
227	7.9	7.5	0	0.033	3	0	0	2
218	7.5	7.3	0	0.033	3	0	0	2
215	7.5	7.3	0	0.034	3	0	0	2
231	7.7	7.4	0	0.032	2	0	0	1
230	7.8	7.2	0	0.031	2	0	0	1
230	7.8	7.2	0	0.031	2	0	0	1
230	7.8	7.2	0	0.031	2	0	0	1
230	7.8	7.2	0	0.031	2	0	0	1
227	7.9	7.7	0	0.034	2	0	0	1
223	7.8	7.4	0	0.033	2	0	0	1
211	7.5	7.6	0	0.036	2	0	0	1
210	7.5	7.2	0	0.034	2	0	0	1
210	7.2	6.8	0	0.032	2	0	0	1
210	7.7	7.5	0	0.036	2	0	0	1
210	7.2	6.8	0	0.032	2	0	0	1
208	7.6	7.2	0	0.035	2	0	0	1
201	7.4	7.1	0	0.035	2	0	0	1
	7.1	7.1	0	0.036	2	0	0	1
	6.5	6.8	0	0.036	2	0	0	1
	6.4	6.3	0	0.034	2	0	0	1
	6.4	6.5	0	0.037	2	0	0	1
	6.3	6.5	0	0.037	2	0	0	1
	6.2	6.3	0	0.039	2	0	0	1
	6.3	6.5	0	0.041	2	0	0	1



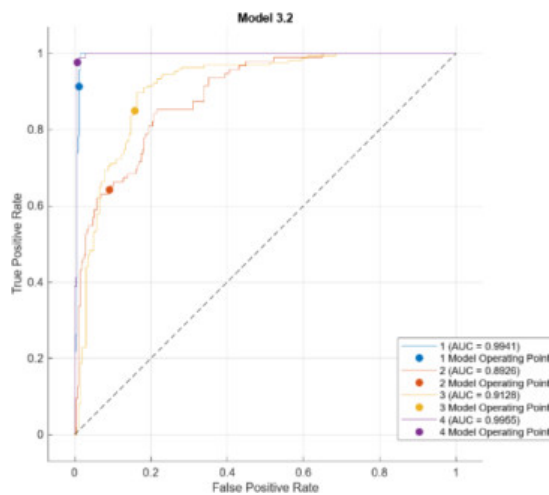
152 6.2 6.2 0 0.041 2 0 0 1

Analisis statistik

Uji Kruskal Wallis



Pc,pdw,pct,mpv



AUC

Stadium 1: 100%; TPR 91,3%; PPV 84%
 Stadium 1: 96,5%; TPR 64,2%; PPV 70,9%
 Stadium 3: 93%; TPR 84,9%; PPV 81,5%
 Stadium 4: 98,6%; TPR 97,6%; PPV 97,6%



Learning Model
 yes 80,5%
 /ected Machine 82,9%
 .ogistik 51,5%
 etwork 81,5%

KNN 82,7%

Pengembangan Aplikasi

```
import numpy as np
import pandas as pd

from sklearn.preprocessing import StandardScaler
from sklearn.model_selection import train_test_split
from sklearn import svm
from sklearn.metrics import accuracy_score

read_file = pd.read_excel ("trombosit.xlsx")

read_file.to_csv ("trombosit.csv",
                  index = None,
                  header=True)

df = pd.DataFrame(pd.read_csv("trombosit.csv"))

platelet_dataset = pd.read_csv('trombosit.csv')

X = platelet_dataset.drop(columns='stage', axis=1)
Y = platelet_dataset['stage']

scaler = StandardScaler()
scaler.fit(X)
standardized_data = scaler.transform(X)

X_train, X_test, Y_train, Y_test = train_test_split(X, Y, test_size=0.3, stratify=Y,
random_state=2)

classifier = svm.SVC(kernel='linear')
classifier.fit(X_train, Y_train)

X_train_prediction = classifier.predict(X_train)
X_test_prediction = classifier.predict(X_test)

training_data_accuracy = accuracy_score(X_train_prediction, Y_train)
print(training_data_accuracy)

test_data_accuracy = accuracy_score(X_test_prediction, Y_test)
print(test_data_accuracy)
```



```
skle
="trombositmodel.sav"
mp(classifier, open(filename,'wb'))
model=pickle.load(open("trombositmodel.sav",'rb'))
```

```
import pickle
import streamlit as st
import pandas as pd
import numpy as np
import math
import random

trombositmodel = pickle.load(open('trombositmodel.sav', 'rb'))

st.title('Predict Colorectal Cancer Stage')

pc = st.text_input ('Platelet count')

pdw = st.text_input ('Platelet distribution width')

mpv = st.text_input ('Mean platelet volume')

pct = st.text_input('Plateletcrit')

if st.button('Predict'):
    trprediction = trombositmodel.predict([[pc, pdw, mpv, pct]])

    st.text('Stage')
    st.success(trprediction)
```




REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan	: EC00202470371, 24 Juli 2024
Pencipta	
Nama	: Citra Aryanti, ronald erasio lusikooy dkk
Alamat	: Makassar, Makassar, Makassar, Sulawesi Selatan, 90225
Kewarganegaraan	: Indonesia
Pemegang Hak Cipta	
Nama	: Citra Aryanti, ronald erasio lusikooy dkk
Alamat	: Makassar, Makassar, Makassar, Sulawesi Selatan, 90225
Kewarganegaraan	: Indonesia
Jenis Ciptaan	: Program Komputer
Judul Ciptaan	: PIRS-CRC
Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia	: 24 Juli 2024, di Makassar
Jangka waktu perlindungan	: Berlaku selama 50 (lima puluh) tahun sejak Ciptaan tersebut pertama kali dilakukan Pengumuman.
Nomor pencatatan	: 000645722

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.
 Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
 DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL
 u.b
 Direktur Hak Cipta dan Desain Industri



IGNATIUS M.T. SILALAHU
 NIP. 196812301996031001

Disclaimer
 Dalam hal pemohon memberikan keterangan tidak sesuai dengan surat pernyataan, Menteri berwenang untuk mencabut surat pencatatan permohonan

