

**HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN STADIUM KLINIS
PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO
PERIODE JANUARI – DESEMBER 2018**

SKRIPSI

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



Diusulkan Oleh:

M. Kafka Sahran Aswar

C111 16 352

Dosen Pembimbing:

dr. Salman Ardi Syamsu , Sp. B(K) Onk

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2019



**PANITIA SIDANG UJIAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

Skripsi dengan judul "Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit Dan Stadium Klinis Pada Pasien Kanker Payudara Di RSUP DR WAHIDI N SUDR OPIUSODO Periode Januari - Desember 2018" telah diperiksa, disetujui dan dipertahankan di hadapan Tim Penguji Skripsi Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada :

Hari/Tanggal : Kamis, 26 Desember 2019

Waktu : 15.00 WITA - Selesai

Tempat : Departemen Ilmu Bedah Onkologi RSP. Universitas Hasanuddin

Ketua Tim Penguji,

(dr. Salman Ardi Svamsu, Sp.B(K)Onk)
NIP. 19780926 200501 1 003

Anggota Tim Penguji:

(Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk, M.Kes)
NIP.19740629 200812 1 001

(dr. Nilam Smaradhania, Sp.B)
NIP.198406302009122003



DEPARTEMEN ILMU BEDAH ONKOLOGI RSP
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

TELAS DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi:

**"HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN STADIUM
KLINIS PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUP DR WAHIDIN
SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI- DESEMBER 2018"**

Makassar, 26 Desember 2019

Pembimbing,

(dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B(K)Onk)
NIP. 19780926 200501 1 003

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

"HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN STADIUM KLINIS PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI- DESEMBER 2018"

Oleh:

Nama : M. Kafka Sahran Aswar

NIM : C111 16352

Telah dibacakan di Seminar Hasil di Departemen Ilmu Bedah Onkologi RSP. Universitas Hasanuddin, pada:

Hari/Tanggal: Kamis, 26 Desember 2019

Waktu : 15.00 WITA- Selesai

Tempat : Departemen Ilmu Bedah Onkologi RSP. Universitas Hasanuddin

Makassar, 26 Desember 2019

Mengetahui,
Pembimbing,

(dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B(K)Onk)
NIP.19780926200501 1 003



PERNYATAAN ANTIPLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : M. Kafka Sahran Aswar

NIM : C111 16 352

Judul Skripsi : Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit Dan Stadium Klinis Pada Pasien Kanker Payudara di RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO periode Januari – Desember 2018.

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

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

Makassar, 26 Desember 2019

Yang Menyatakan,

M. Kafka Sahran Aswar



ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker adalah sekelompok penyakit yang menyebabkan sel-sel dalam tubuh berubah dan menyebar tak terkendali. Berdasarkan estimasi Globocan, International Agency for Research on Cancer (IARC) tahun 2012, kanker payudara adalah kanker dengan persentase kasus baru tertinggi (43,3%) dan persentase kematian tertinggi (12,9%) pada perempuan di dunia. Di Indonesia, lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium yang lanjut, dimana upaya pengobatan sulit dilakukan. Rasio Neutrofil Limfosit (NLR) mencerminkan status inflamasi. Peningkatan jumlah neutrofil dan atau penurunan limfosit dapat menekan limfokin yang dapat mengaktivasi sel pembunuh, sehingga meningkatkan kemungkinan metastasis terjadi.

Metode Penelitian: Metode ini menggunakan metode deskriptif yang dilaksanakan di RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO dengan tujuan mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit dan stadium klinis pasien kanker payudara dimana sample ditentukan dengan teknik total sampling dan pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan rekam medik.

Hasil Penelitian: Hasil penelitian diperoleh 104 rekam medis pasien kanker payudara. Hasil terbanyak yang didapatkan adalah pada kelompok usia 46 – 65 tahun atau lansia awal 64 orang (61.54%) dan stadium III terdapat 46 orang (32.7%). Jumlah neutrofil limfosit yang terdistribusi dengan nilai rasio neutrophil dan limfosit dibawah 0.78×10^3 UI sebanyak 8 pasien (7.7%), nilai rasio neutrophil dan limfosit antara $0.78 \times 10^3 - 3.53 \times 10^3$ UI sebanyak 58 pasien (55.8) dan rasio neutrophil dan limfosit diatas 3.53×10^3 UI sebanyak 38 (36.5%). Dari hasil analisis SPSS menunjukkan bahwa nilai signifikansi atau Sig. (2-tailed) sebesar 0.006, karena nilai Sig. (2-tailed) $0.000 < 0.05$, maka dapat diartikan bahwa dalam penelitian ini terdapat hubungan atau korelasi yang signifikan antara rasio neutrofil limfosit terhadap stadium klinis pasien Kanker Payudara, kemudian tingkat kekuatan dari hubungan yang dilihat dari koefisien korelasi sebesar 0.269 maka dikatakan bahwa kekuatan korelasi ini lemah, dan dikarenakan nilai dari koefisien korelasi dalam penelitian yaitu positif (0.269) maka dalam penelitian ini didapatkan bahwa rasio neutrofil limfosit berbanding lurus dengan stadium klinis pasien kanker payudara.

Kata Kunci: Kanker payudara, stadium klinis, rasio neutrofil limfosit.



ABSTRACT

Background: Cancer is a group of diseases that cause cells in the body to change and spread out of control. Based on Globocan's estimates, the International Agency for Research on Cancer (IARC) in 2012, breast cancer was the cancer with the highest percentage of new cases (43.3%) and the highest percentage of deaths (12.9%) in women in the world. In Indonesia, more than 80% of cases are found to be at an advanced stage, where treatment efforts are difficult. The Neutrophil Lymphocyte (NLR) ratio reflects the inflammatory status. An increase in neutrophil counts and / or a decrease in lymphocytes can suppress lymphokines which can activate killer cells, thereby increasing the chance of metastasis occurring.

Research Methods: This method uses a descriptive method implemented in RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO with the aim of finding out the relationship between the ratio of neutrophils to lymphocytes and the clinical stage of breast cancer patients where the sample was determined by total sampling technique and data collection was performed using medical records.

Research Results: The results of the study obtained 104 medical records of breast cancer patients. The most results obtained are in the age group 46-65 years or early elderly 64 people (61.54%) and stage III there are 46 people (32.7%). The number of neutrophil lymphocytes distributed with neutrophil and lymphocyte ratio values below 0.78×10^3 UI was 8 patients (7.7%), the value of neutrophil and lymphocyte ratio was between 0.78×10^3 - 3.53×10^3 UI as many as 58 patients (55.8) and the ratio of neutrophils and lymphocytes above 3.53×10^3 UI as many as 38 (36.5%). The results of the SPSS analysis show that the significance value or Sig. (2-tailed) of 0.006, because the value of Sig. (2-tailed) $0.000 < 0.05$, it can be interpreted that in this study there is a significant relationship or correlation between the ratio of neutrophil lymphocytes to the clinical stage of breast cancer patients, then the level of strength of the relationship seen from the correlation coefficient of 0.269 then it is said that the correlation strength this is weak, and because the value of the correlation coefficient in the study is positive (0.269), this study found that the ratio of neutrophil lymphocytes is directly proportional to the clinical stage of breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer, clinical stage, lymphocyte lymphocyte ratio.



KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas berkah, rahmat, dan Karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini sebagai salah satu syarat penyelesaian pendidikan dokter (SI) Kedokteran Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul “Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit Dan Stadium Klinis Pada Pasien Kanker Payudara di RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO periode Januari – Desember 2018”.

Dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini, penulis menemui beberapa hambatan, namun atas izin Allah serta bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, hambatan tersebut dapat teratasi. Penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada orangtua Ayahanda dan Ibunda atas doa dan bantuan selama ini. Ucapan terima kasih penulis haturkan pula kepada:

1. Prof. dr. Budu, Sp.M (K), M.Med selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. dr. Salman Ardi Syamsu, Sp.B(K) Onk selaku pembimbing atas kesediaan, keikhlasan, dan kesabaran meluangkan waktu ditengah-tengah kesibukannya yang sangat padat serta memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis mulai dari penentuan judul, pembuatan proposal hingga proses penyelesaian skripsi ini.
3. Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk, M.Kes dan dr. Nilam Smaradhania Thaufix, Sp.B selaku penguji atas kesediaan, saran, dan masukan yang diberikan kepada penulis pada saat seminar proposal hingga seminar akhir yang sangat membantu dalam penyusunan skripsi ini.
4. Seluruh jajaran staf di RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO Makassar atas kesediaan membantu dan mempermudah penulis dalam mencari sampel dalam skripsi ini.
5. Untuk Budi, Asnan, Juned, Ana, Fatih, Ila, Thalia, Zaldy, Dandi dan Sasa atas motivasi, dukungan, dan doa demi kelancaran skripsi ini.
6. Dan seluruh teman-teman penulis yang tidak bisa saya sebutkan satu-persatu atas motivasi, doa, dan dukungan selama penyusunan skripsi ini.

Sebagai penutup, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak. Semoga skripsi ini mampu memberikan kontribusi dalam perbaikan upaya kesehatan dan bermanfaat bagi semua pihak

Makassar, Desember 2019

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
LEMBAR ORISINALITAS KARYA	v
ABSTRAK	vi
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	14
1.1. Latar Belakang	15
1.2. Rumusan Masalah	15
1.3. Tujuan Penelitian	16
1.4. Manfaat Penelitian	16
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	17
2.1. Kanker Payudara	17
2.2. Neutrofil	28
Limfosit	30
Hubungan Neutrofil Limfosit	33



BAB III KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN	35
3.1. Kerangka Teori.....	35
3.2. Kerangka Konsep.....	36
3.3. Hipotesis Penelitian.....	36
BAB IV METODE PENELITIAN	37
4.1. Desain Penelitian.....	37
4.2. Waktu dan Tempat	37
4.3. Populasi dan Sampel	37
4.4. Cara Pengumpulan dan Analisis Data.....	38
4.5. Defenisi Operational	39
4.6. Alur Penelitian	40
4.7. Etika Penelitian	40
BAB V HASIL PENELITIAN.....	41
BAB VI PEMBAHASAN.....	54
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	57
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN.....	63



DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Distribusi Usia Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	41
Tabel 5.2 Distribusi Kondisi Keluar Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	42
Tabel 5.3 Distribusi Stadium Klinis Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	42
Tabel 5.4 Distribusi Jumlah Neutrofil Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	43
Tabel 5.5 Distribusi Jumlah Limfosit Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	43
Tabel 5.6 Distribusi Jumlah Rasio Neutrofil dan Limfosit Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	44
Tabel 5.7 Uji Korelasi Spearman Rasio Neutrofil Limfosit terhadap Stadium Klinis Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	53



DAFTAR GAMBAR

Gambar 5.1 Distribusi Usia Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo	45
Gambar 5.2 Distribusi Kondisi Keluar Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo	46
Gambar 5.3 Distribusi Stadium Klinis Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo	47
Gambar 5.4 Distribusi Jumlah Neutrofil Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo	49
Gambar 5.5 Distribusi Jumlah Limfosit Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo	50
Gambar 5.6 Distribusi Jumlah Rasio Neutrofil dan Limfosit Pasien Kanker Payudara di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo	52



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Rekam Medik RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo.....	64
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	73
Lampiran 3. Rekomendasi Etik Penelitian.....	74
Lampiran 4. Biodata Peneliti.....	75



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah sekelompok penyakit yang menyebabkan sel-sel dalam tubuh berubah dan menyebar tak terkendali. Sebagian besar jenis sel kanker akhirnya membentuk benjolan atau massa yang disebut tumor, dan dinamai setelah bagian tubuh di mana tumor berasal. Sebagian besar kanker payudara dimulai baik di jaringan payudara yang terdiri dari kelenjar untuk produksi susu, yang disebut lobulus, atau di saluran yang menghubungkan lobulus ke puting. Payudara itu sendiri terdiri dari jaringan lemak, ikat, dan limfatik.(American Cancer Society, 2017)

Berdasarkan estimasi *Globocan, International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2012, kanker payudara adalah kanker dengan persentase kasus baru tertinggi (43,3%) dan persentase kematian tertinggi (12,9%) pada perempuan di dunia (Globocan, 2012). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, prevalensi kanker payudara di Indonesia mencapai 0,5 per 1000 perempuan (Kemenkes, 2015).

Kemudian data dari Sistem Informasi Rumah Sakit tahun 2010, kanker payudara adalah jenis kanker tertinggi pada pasien rawat jalan maupun rawat inap yakni mencapai 12.014 orang (28.7%) (Kemenkes, 2014). Data dari Subdit Kanker Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular (PPTM) Kemenkes RI juga

menunjukkan bahwa terdapat sekitar 36.761.000 perempuan seluruh Indonesia dalam rentang umur 30-50 tahun. Sejak tahun 2007-2013 deteksi dini yang telah dilakukan oleh perempuan sebanyak 644.951 orang (1,75%) dengan penemuan



suspek benjolan (tumor) payudara 1.682 orang (2,6 per 1000 penduduk) (Kemenkes, 2015).

Di Indonesia, lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium yang lanjut, dimana upaya pengobatan sulit dilakukan (Kemenkes, 2018). Dan menurut data riset kesehatan dasar 2013, Di Sulawesi selatan, terdapat 2.975 orang yang menderita kanker payudara dan Sulawesi selatan menduduki urutan ke – 6 terbanyak penderita kanker payudara di Indonesia (Kemenkes, 2016).

Rasio Neutrofil/Limfosit (RNL) mencerminkan status inflamasi. Peningkatan jumlah neutrofil dan atau penurunan limfosit dapat menekan limfokin yang dapat mengaktivasi sel pembunuh, sehingga meningkatkan kemungkinan metastasis terjadi. (Shimada et al, 2010)

Kanker payudara tidak dapat disepelekan oleh karena dampaknya yang begitu serius, dan insidennya pun meningkat seiring waktu. Oleh sebab itu, penulis ingin melakukan penelitian dengan topik “Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit Dan Stadium Klinis Pada Pasien Kanker Payudara di RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO periode Januari – Desember 2018”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit Dan Stadium Klinis Pada Pasien Kanker Payudara di RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO periode Januari – Desember 2018?”



1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit Dan Stadium Klinis Pada Pasien Kanker Payudara di RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO periode Januari – Desember 2018.

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Sebagai tambahan pengetahuan dan pengalaman bagi peneliti dalam melakukan penelitian kesehatan dan tambahan ilmu mengenai topik yang dibahas yaitu rasio neutrofil limfosit pasien kanker payudara.
- b. Sebagai bahan referensi untuk mengembangkan pengetahuan dan informasi mengenai gambaran rasio neutrofil limfosit pasien kanker payudara.
- c. Masyarakat dapat menambah pengetahuan mengenai rasio neutrofil limfosit pasien kanker payudara.
- d. Penelitian ini dapat menjadi suatu acuan bagi pemerintah untuk lebih meningkatkan program deteksi dini kanker payudara, guna menurunkan angka kematian akibat kanker payudara.



BAB II

TINJUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Payudara

2.1.1. Definisi

Kanker adalah sekelompok penyakit yang menyebabkan sel-sel dalam tubuh berubah dan menyebar tak terkendali. Sebagian besar jenis sel kanker akhirnya membentuk benjolan atau massa yang disebut tumor, dan dinamai setelah bagian tubuh di mana tumor berasal. Sebagian besar kanker payudara atau carcinoma mammae (CM) dimulai baik di jaringan payudara yang terdiri dari kelenjar untuk produksi susu, yang disebut lobulus, atau di saluran yang menghubungkan lobulus ke puting. Payudara itu sendiri terdiri dari jaringan lemak, ikat, dan limfatik.¹ Kanker adalah sekelompok penyakit yang menyebabkan sel-sel dalam tubuh berubah dan menyebar tak terkendali. Sebagian besar jenis sel kanker akhirnya membentuk benjolan atau massa yang disebut tumor, dan dinamai setelah bagian tubuh di mana tumor berasal. Sebagian besar kanker payudara dimulai baik di jaringan payudara yang terdiri dari kelenjar untuk produksi susu, yang disebut lobulus, atau di saluran yang menghubungkan lobulus ke puting. Payudara itu sendiri terdiri dari jaringan lemak, ikat, dan limfatik (American Cancer Society, 2017).

Menurut Sri guntari et al, Kanker merupakan istilah yang digunakan pada tumor ganas, yaitu tumor yang tumbuh dengan pesat, menginfiltrasi jaringan sekitar, bermetastasis dan dapat menyebabkan kematian apabila tidak
tan penanganan dan terapi yang tepat. Kanker dapat menyerang semua



kelompok umur, strata sosial ekonomi dan strata pendidikan dari strata pendidikan rendah hingga tinggi (Sri Guntari et al., 2016).

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan estimasi Globocan, International Agency for Research on Cancer (IARC) tahun 2012, kanker payudara adalah kanker dengan persentase kasus baru tertinggi (43,3%) dan persentase kematian tertinggi (12,9%) pada perempuan di dunia (Globocan, 2012). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, prevalensi kanker payudara di Indonesia mencapai 0,5 per 1000 perempuan (Kemenkes, 2015).

Kemudian data dari Sistem Informasi Rumah Sakit tahun 2010, kanker payudara adalah jenis kanker tertinggi pada pasien rawat jalan maupun rawat inap yakni mencapai 12.014 orang (28.7%) (Kemenkes, 2014). Data dari Subdit Kanker Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular (PPTM) Kemenkes RI juga menyebutkan bahwa terdapat sekitar 36.761.000 perempuan seluruh Indonesia yang berumur 30-50 tahun. Sejak tahun 2007-2013 deteksi dini yang telah dilakukan oleh perempuan sebanyak 644.951 orang (1,75%) dengan penemuan suspek benjolan (tumor) payudara 1.682 orang (2,6 per 1000 penduduk) (Kemenkes, 2015).

Di Indonesia, lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium yang lanjut, dimana upaya pengobatan sulit dilakukan (Kemenkes, 2018). Dan menurut data riset kesehatan dasar 2013, Di Sulawesi selatan, terdapat 2.975 orang yang menderita kanker payudara dan Sulawesi selatan menduduki urutan ke – 6

terbanyak penderita kanker payudara di Indonesia (Kemenkes, 2016).



2.1.3 Etiologi

Segala sesuatu yang menyebabkan terjadinya kanker disebut karsinogen. Penyebab kanker payudara belum diketahui secara pasti. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa perubahan genetik berkaitan dengan kanker payudara namun apa yang menyebabkan perubahan genetik masih belum diketahui. Perubahan genetik ini termasuk perubahan atau mutasi gen normal dan pengaruh protein baik yang menekan atau meningkatkan kanker payudara. Karsinogen juga diketahui terbagi menjadi bahan kimia, virus, radiasi, dan agen biologis (Pringgoutomo, S et al., 2006). (Smeltzer, S.C and Bare, B.G., 2001) Karsinogen kimia dapat berasal dari bahan – bahan kimia limbah pabrik, makanan yang mengandung polycyclic hydrocarbons seperti daging/ikan asap dan minyak sayur yang digunakan berulang kali, merokok, serta konsumsi alkohol. Tidak ada karsinogen virus yang berkaitan dengan kanker payudara. Karsinogen radiasi dapat berasal dari radiasi UV sinar matahari atau radiasi pengion yang digunakan untuk diagnostik, pengobatan, atau industri. Radiasi UV diketahui terkait dengan kejadian kanker kulit dan belum diketahui adanya keterkaitan dengan kanker payudara. Karsinogen agen biologis yang berhubungan dengan kanker payudara adalah hormon yang bekerja sebagai ko-faktor pada karsinogenesis yaitu hormone esterogen yang membantu pembentukan kanker payudara (Pringgoutomo, S et al., 2006).

2.1.4 Patofisiologi

Karsinogenesis merupakan proses yang memberikan hasil suatu transformasi sel normal menjadi sel neoplastik yang disebabkan oleh perubahan

yang menetap atau mutasi (Underwood JCE, 1999). Transformasi ini terjadi spontan selama pembelahan sel melalui mutasi acak atau penyusunan



kembali gen, namun dapat juga diinduksi oleh karsinogen viral, fisik dan kimia (Greenberg PD, 2003). Karsinogenesis terjadi dalam beberapa tahapan yang berkesinambungan. Sekali dimulai, proses selanjutnya tidak lagi memerlukan hadirnya karsinogen yang terus menerus.

Karsinogenesis diawali oleh 2 tahap utama, yaitu :

1. Inisiasi

Inisiasi adalah induksi perubahan ireversibel pada genom sel. Sel yang terinisiasi bukanlah sel kanker. Langkah ireversibel ini terjadi apabila kesalahan transkripsi tidak terdeteksi oleh enzim-enzim pengoreksi dan protein regulator.

2. Promosi

Promosi merupakan proses yang menstimulasi proliferasi klonal dari sel yang terinisiasi. Efek suatu promotor relatif berusia pendek dan reversibel.

Dua mekanisme genetik yang berperan pada pertumbuhan tumor adalah hilang atau tidak aktifnya gen resesif inhibitor (gen tumor supresor) dan ekspresi berlebihan atau abnormal dari gen dominan stimulator (onkogen). Perubahan genetik yang tunggal mungkin tidak mencukupi untuk timbul dan tumbuhnya tumor. Perubahan genetik ini diturunkan oleh sel anakan.

1. Gen tumor supresor

Ekspresi gen ini akan menekan terjadinya sel kanker. Kelainan bersifat resesif, yaitu baru akan timbul bila kedua alel menunjukkan kelainan atau tidak ada. Contoh gen tumor supresor adalah Rb1 dan p53.

nkogen



Gen-gen regulator yang berfungsi normal disebut proto-onkogen. Perubahan yang dialami proto-onkogen selular menjadi onkogen selalu bersifat mengaktivasi, yaitu mengakibatkan pertumbuhan dan diferensiasi sel. Sejah aktivasi ini terjadi karena mutasi, maka disebut sebagai mutase dominan. Proto-onkogen dikonversi menjadi onkogen melalui 3 mekanisme, yaitu : mutasi titik, translokasi dan amplifikasi gen (Underwood JCE, 1999) (Bosman FT,1996) (Robbins SL et al, 1999) (Corwin EJ, 2000).

2.1.5 Gejala Klinis

Gejala awal berupa sebuah benjolan yang biasanya dirasakan berbeda dari jaringan payudara di sekitarnya, tidak menimbulkan nyeri dan biasanya memiliki pinggiran yang tidak teratur. Pada stadium awal, jika didorong oleh jari tangan, benjolan bisa digerakkan dengan mudah di bawah kulit. Pada stadium lanjut, benjolan biasanya melekat pada dinding dada atau kulit di sekitarnya. Pada kanker stadium lanjut, bisa terbentuk benjolan yang membengkak atau borok di kulit payudara. Kadang kulit diatas benjolan mengkerut dan tampak seperti kulit jeruk.

Gejala lainnya yang mungkin ditemukan:

- a. Benjolan atau massa di ketiak
- b. Perubahan ukuran atau bentuk payudara
- c. Keluar cairan yang abnormal dari puting susu (biasanya berdarah atau berwarna kuning sampai hijau, mungkin juga bernanah)
- d. Perubahan pada warna atau tekstur kulit pada payudara, puting susu

apapun areola (daerah berwarna coklat tua di sekeliling puting susu)

payudara tampak kemerahan



- f. Kulit di sekitar puting susu bersisik
- g. Puting susu tertarik ke dalam atau terasa gatal
- h. Nyeri payudara atau pembengkakan salah satu payudara. Pada stadium lanjut bisa timbul nyeri tulang, penurunan berat badan, pembengkakan lengan atau ulserasi kulit (Suryo, 2009).

2.1.6 Diagnosa

Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala, hasil pemeriksaan fisik dan hasil pemeriksaan berikut:

- a. Biopsi (pengambilan contoh jaringan payudara untuk diperiksa dengan mikroskop)
- b. Rontgen dada
- c. Pemeriksaan darah untuk menilai fungsi hati dan penyebaran kanker
- d. Skrining tulang (dilakukan jika tumornya besar atau ditemukan pembesaran kelenjar getah bening) Mammografi
- e. USG payudara.

Staging (Penentuan Stadium Kanker) penentuan stadium kanker penting sebagai panduan pengobatan, follow-up dan menentukan prognosis. Staging kanker payudara (American Joint Committee on Cancer):

- a. Stadium 0 : Kanker in situ dimana sel-sel kanker berada pada tempatnya di dalam jaringan payudara yang normal
- b. Stadium I : Tumor dengan garis tengah kurang dari 2 cm dan belum menyebar keluar payudara



- c. Stadium IIA : Tumor dengan garis tengah 2-5 cm dan belum menyebar ke kelenjar getah bening ketiak atau tumor dengan garis tengah kurang dari 2 cm tetapi sudah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak
- d. Stadium IIB : Tumor dengan garis tengah lebih besar dari 5 cm dan belum menyebar ke kelenjar getah bening ketiak atau tumor dengan garis tengah 2-5 cm tetapi sudah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak
- e. Stadium IIIA : Tumor dengan garis tengah kurang dari 5 cm dan sudah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak disertai perleketaan satu sama lain atau perleketaan ke struktur lainnya; atau tumor dengan garis tengah lebih dari 5 cm dan sudah menyebar ke kelenjar getah bening ketiak
- f. Stadium IIIB : Tumor telah menyusup keluar payudara, yaitu ke dalam kulit payudara atau ke dinding dada atau telah menyebar ke kelenjar getah bening di dalam dinding dada dan tulang dada
- g. Stadium IV : Tumor telah menyebar keluar daerah payudara dan dinding dada, misalnya ke hati, tulang atau paru-paru. (Suryo, 2009)

2.1.7 Prognosis

Stadium klinis dari kanker payudara merupakan indikator terbaik untuk menentukan prognosis penyakit ini. Angka kelangsungan hidup 5 tahun pada penderita kanker payudara yang telah menjalani pengobatan yang sesuai mendekati:

- a. 95% untuk stadium 0
- b. 88% untuk stadium I

untuk stadium II

untuk stadium III



e. 7% untuk stadium IV.(Suryo, 2009)

2.1.8 Faktor Risiko

Faktor-faktor risiko kanker payudara telah banyak diungkapkan meskipun belum ada penyebab spesifik kanker payudara. Wanita yang memiliki kanker pada satu payudara meningkatkan risiko perkembangan kanker pada payudara lain.

(Doherty, G and Way, L.W, 2006). Kanker payudara meningkat 2 kali lipat jika ibunya terkena kanker sebelum berusia 60 tahun dan meningkat 4 - 6 kali jika kanker payudara terjadi pada dua orang saudara langsung(Smeltzer, S.C and Bare, B.G., 2001). Faktor risiko terjadinya kanker payudara lainnya yaitu pada wanita dengan kanker korpus uteri, wanita yang menggunakan terapi hormon setelah menopause, dan konsumsi alkohol dan lemak. Wanita dengan kanker korpus uteri memiliki risiko kanker payudara yang signifikan lebih tinggi daripada populasi umum (Doherty, G and Way, L.W, 2006).

2.1.9 Pencegahan

Diusahakan untuk melakukan diagnosis dini karena kanker payudara lebih mudah diobati dan bisa disembhan jika masih pada stadium dini. SADARI, pemeriksaan payudara secara klinis dan mammografi sebagai prosedur penyaringan merupakan 3 alat untuk mendeteksi kanker secara dini.

Penelitian terakhir telah menyebutkan 2 macam obat yang terbukti bisa mengurangi resiko kanker payudara, yaitu tamoxifen dan raloksifen. Keduanya adalah anti estrogen di dalam jaringan payudara. Tamoxifen telah banyak digunakan untuk mencegah kekambuhan pada penderita yang telah menjalani

an untuk kanker payudara. Obat ini bisa digunakan pada wanita yang resiko sangat tinggi. Mastektomi pencegahan adalah pembedahan untuk



mengangkat salah satu atau kedua payudara dan merupakan pilihan untuk mencegah kanker payudara pada wanita yang memiliki resiko sangat tinggi (misalnya wanita yang salah satu payudaranya telah diangkat karena kanker, wanita yang memiliki riwayat keluarga yang menderita kanker payudara dan wanita yang memiliki gen p53, BRCA1 atau BRCA 2).

2.1.10 Penatalaksanaan

Biasanya pengobatan dimulai setelah dilakukan penilaian secara menyeluruh terhadap kondisi penderita, yaitu sekitar 1 minggu atau lebih setelah biopsi.

Pengobatannya terdiri dari pembedahan, terapi penyinaran, kemoterapi dan obat penghambat hormon. Terapi penyinaran digunakan membunuh sel-sel kanker di tempat pengangkatan tumor dan daerah sekitarnya, termasuk kelenjar getah bening. Kemoterapi (kombinasi obat-obatan untuk membunuh sel-sel yang berkembangbiak dengan cepat atau menekan perkembangbiakannya) dan obat-obat penghambat hormon (obat yang mempengaruhi kerja hormon yang menyokong pertumbuhan sel kanker) digunakan untuk menekan pertumbuhan sel kanker di seluruh tubuh.

Pengobatan untuk kanker payudara yang terlokalisir:

Untuk kanker yang terbatas pada payudara, pengobatannya hampir selalu meliputi pembedahan (yang dilakukan segera setelah diagnosis ditegakkan) untuk mengangkat sebanyak mungkin tumor. Terdapat sejumlah pilihan pembedahan, pilihan utama adalah mastektomi (pengangkatan seluruh payudara) atau

dan breast-conserving (hanya mengangkat tumor dan jaringan normal di a).



Pembedahan breast-conserving:

- a. Lumpektomi : pengangkatan tumor dan sejumlah kecil jaringan normal di sekitarnya
Eksisi luas atau mastektomi parsial : pengangkatan tumor dan jaringan normal di sekitarnya yang lebih banyak
- b. Kuadrantektomi : pengangkatan seperempat bagian payudara. Pengangkatan tumor dan beberapa jaringan normal di sekitarnya memberikan peluang terbaik untuk mencegah kambuhnya kanker. Keuntungan utama dari pembedahan breast-conserving ditambah terapi penyinaran adalah
- c. Mastektomi
 - a) Mastektomi simplek : seluruh jaringan payudara diangkat tetapi otot dibawah payudara dibiarkan utuh dan disisakan kulit yang cukup untuk menutup luka bekas operasi. Rekonstruksi payudara lebih mudah dilakukan jika otot dada dan jaringan lain dibawah payudara dibiarkan utuh. Prosedur ini biasanya digunakan untuk mengobati kanker invasif yang telah menyebar luar ke dalam saluran air susu, karena jika dilakukan pembedahan breast-conserving, kanker sering kambuh.
 - b) Mastektomi simplek ditambah diseksi kelenjar getah bening atau modifikasi mastektomi radikal : seluruh jaringan payudara diangkat dengan menyisakan otot dan kulit, disertai pengangkatan kelenjar getah bening ketiak.
 - c) Mastektomi radikal : seluruh payudara, otot dada dan jaringan lainnya diangkat. Terapi penyinaran yang dilakukan setelah



pembedahan, akan sangat mengurangi resiko kambuhnya kanker pada dinding dada atau pada kelenjar getah bening di sekitarnya. Ukuran tumor dan adanya sel-sel tumor di dalam kelenjar getah bening mempengaruhi pemakaian kemoterapi dan obat penghambat hormon.

d) Rekonstruksi payudara Untuk rekonstruksi payudara bisa digunakan implan silikon atau salin maupun jaringan yang diambil dari bagian tubuh lainnya. Rekonstruksi bisa dilakukan bersamaan dengan mastektomi atau bisa juga dilakukan di kemudian hari. Akhir-akhir ini keamanan pemakaian silikon telah dipertanyakan. Silikon kadang merembes dari kantongnya sehingga implan menjadi keras, menimbulkan nyeri dan bentuknya berubah. Selain itu, silikon kadang masuk ke dalam aliran darah.

d. Kemoterapi & Obat Penghambat Hormon Kemoterapi dan obat penghambat hormon seringkali diberikan segera setelah pembedahan dan dilanjutkan selama beberapa bulan atau tahun. Pengobatan ini menunda kembalinya kanker dan memperpanjang angka harapan hidup penderita. Pemberian beberapa jenis kemoterapi lebih efektif dibandingkan dengan kemoterapi tunggal. Tetapi tanpa pembedahan maupun penyinaran, obat-obat tersebut tidak dapat menyembuhkan kanker payudara. flashes ataupun merubah kekeringan vagina akibat menopause (Suryo, 2009).



2.2. Neutrofil

2.2.1 Nilai Normal

Segment : 36% - 73% SI unit : 0,36 – 0,73 (1.260-7.300/mm³)

Bands : 0% - 12% SI unit : 0,00 – 0,12 (0-1440/mm³)

2.2.2 Deskripsi

Neutrofil adalah leukosit yang paling banyak. Neutrofil terutama berfungsi sebagai pertahanan terhadap invasi mikroba melalui fagositosis. Sel ini memegang peranan penting dalam kerusakan jaringan yang berkaitan dengan penyakit noninfeksi seperti artritis reumatoid, asma dan radang perut (Kemenkes, 2011).

2.2.3 Implikasi Klinik

- a. Neutrofilia, yaitu peningkatan persentase neutrofil, disebabkan oleh infeksi bakteri dan parasit, gangguan metabolit, perdarahan dan gangguan myeloproliferatif.
- b. Neutropenia yaitu penurunan persentase neutrofil, dapat disebabkan oleh penurunan produksi neutrofil, peningkatan kerusakan sel, infeksi bakteri, infeksi virus, penyakit hematologi, gangguan hormonal dan infeksi berat.
- c. Shift to left atau peningkatan bands (sel belum dewasa) terjadi ketika neutrofil muda dilepaskan kedalam sirkulasi. Hal ini disebabkan oleh infeksi, obat kemoterapi, gangguan produksi sel (leukemia) atau perdarahan.
- d. Shift of the right atau peningkatan segment (sel dewasa) terjadi pada penyakit hati, anemia megalobastik karena kekurangan B12 dan asam folat, hemolisis, kerusakan jaringan, operasi, obat (kortikosteroid).
Peningkatan jumlah neutrofil berkaitan dengan tingkat keganasan infeksi.



- f. Derajat neutrofilia sebanding dengan jumlah jaringan yang mengalami inflamasi.
- g. Jika peningkatan neutrofil lebih besar daripada peningkatan sel darah merah total mengindikasikan infeksi yang berat.
- h. Pada kasus kerusakan jaringan dan nekrosis (seperti: kecelakaan, luka bakar, operasi), neutrofilia terjadi akibat peningkatan zat neutrofilik atau mekanisme lain yang belum diketahui (Kemenkes, 2011).

2.2.4 Faktor Pengganggu

- a. Kondisi fisiologi seperti stres, senang, takut, marah, olahraga secara sementara menyebabkan peningkatan neutrofil.
- b. Wanita yang melahirkan dan menstruasi dapat terjadi neutrofilia
- c. Pemberian steroid: puncak neutrofilia pada 4 hingga 6 jam dan kembali normal dalam 24 jam (pada infeksi parah, neutrofilia tidak terjadi)
- d. Paparan terhadap panas atau dingin yang ekstrim
- e. Umur:

Anak-anak merespon infeksi dengan derajat leukositosis neutrofilia yang lebih besar dibandingkan dewasa dan beberapa pasien lanjut umur merespon infeksi dengan derajat neutrofil yang lemah, bahkan ketika terjadi infeksi parah
- f. Myelosupresif kemoterapi (Kemenkes, 2011).

2.2.5 Hal Yang Harus Diwaspasai

Agranulositosis (ditandai dengan neutropenia dan leukopenia) sangat berbahaya dan sering berakibat fatal karena tubuh tidak terlindungi



terhadap mikroba. Pasien yang mengalami agranulositosis harus diproteksi terhadap infeksi melalui teknik isolisasi terbalik dengan penekanan pada teknik pencucian tangan (Kemenkes, 2011).

2.2.6 Peran Neutrofil Pada Kanker

Pada banyak pasien dengan kanker lanjut, peningkatan jumlah neutrofil dalam darah ditemukan. Bagaimana tumor menginduksi neutrofilia tidak pasti, namun produksi faktor stimulasi koloni granulosit-makrofag (GM-CSF) adalah mekanisme yang mungkin terjadi pada beberapa jenis kanker (McGary CT et al, 1995). Selain itu, sitokin lain seperti granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), interleukin-1 (IL-1), dan IL-6 yang diproduksi oleh tumor tampaknya berkontribusi pada peningkatan jumlah neutrofil dalam darah (Lechner MG et al, 2010). Neutrofilia ini dikaitkan dengan prognosis buruk pada beberapa jenis kanker, seperti payudara (Bellocq A et al, 1998). Sesuai dengan ini, kehadiran neutrofil dalam tumor tertentu nampaknya juga menjadi indikator prognosis buruk. Karena neutrofilia sering dikaitkan dengan respons inflamasi terhadap infeksi dan kerusakan jaringan, neutrofilia mewakili bukti untuk konsep peradangan terkait kanker yang mendorong perkembangan tumor (Hanahan D & Weinberg R.A, 2011).

2.3 LIMFOSIT

2.3.1 Nilai Normal

Nilai normal : 15% - 45% (800 - 4000/mm³)



2.3.2 Deskripsi

Merupakan sel darah putih yang kedua paling banyak jumlahnya. Sel ini kecil dan bergerak ke daerah inflamasi pada tahap awal dan tahap akhir proses inflamasi. Merupakan sumber imunoglobulin yang penting dalam respon imun seluler tubuh. Kebanyakan limfosit terdapat di limfa, jaringan limfatikus dan nodus limfa. Hanya 5% dari total limfosit yang beredar pada sirkulasi (Kemenkes, 2011).

2.3.3 Implikasi Klinik

1. Limfositosis dapat terjadi pada penyakit virus, penyakit bakteri dan gangguan hormonal
2. Limfopenia dapat terjadi pada penyakit Hodgkin, luka bakar dan trauma.
3. Virosites (limfosit stres, sel tipe Downy, limfosit atipikal) adalah tipe sel yang dapat muncul pada infeksi jamur, virus dan paratoksoid, setelah transfusi darah dan respon terhadap stres.
4. Perubahan bentuk limfosit dapat digunakan untuk mengukur histokompabilitas.
5. Jumlah absolut limfosit < 1000 menunjukkan anergy (Kemenkes, 2011).

2.3.4 Faktor Pengganggu

- a. Limfositosis pada pediatri merupakan kondisi fisiologis pada bayi baru lahir yang meliputi peningkatan sel darah putih dan limfosit yang nampak tidak normal yang dapat keliru dengan keganasan sel.



- b. Olahraga, stres emosional dan menstruasi dapat menyebabkan peningkatan limfositosis (Kemenkes, 2011).

2.3.5 Hal Yang Harus Diwaspadai

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

2.3.6 Peran Limfosit Pada Kanker

Limfosit berperan penting pada kejadian imunitas keganasan yang menekan maturasi dari suatu tumor. Limfosit T sitotoksik (CTL) menginduksi apoptosis sel kanker melalui 2 jalur, yaitu: interaksi molekul CD95L (Fas ligan) pada CTL dengan molekul CD95 (Fas) pada sel target tumor; dan kerja perforin serta protease serin pada granula limfosit (Noh H et al, 2013). Rendahnya nilai hitung limfosit berhubungan dengan kondisi buruk dari pasien yang terkena kanker stadium lanjut. Imunitas yang dimediasi sel-sel pada inang berlanjut dengan penghancuran sel-sel tumor residu dan mikrometastasisnya. Penelitian uni-variati maupun multivariat yang dilakukan Azabet al., melaporkan bahwa pasien dengan peningkatan hitung limfosit memiliki ketahanan hidup lebih lama dibandingkan pasien dengan hitung limfosit rendah. (Azab B et al, 2013)

Terjadinya penurunan jumlah limfosit T-Helper melalui mekanisme sel kanker yang merusak penyajian antigen, selain itu sel tersebut juga menghasilkan mediator immunosupresi seperti IL-10, Nitric oxide (NO), dan Transforming Growth Factor- β (TGF- β) yang juga



memiliki peran dalam mekanisme penurunan jumlah limfosit (Beatriz M et al, 2010).

2.4 Rasio Neurofil Limfosit Pada Kanker Payudara

Hubungan jumlah neutrofil dalam darah dengan jumlah leukosit lain telah disarankan untuk dijadikan sebagai faktor prognostik untuk kanker. Secara umum, RNL darah meningkat pada pasien dengan penyakit yang lebih lanjut atau agresif, seperti yang ditunjukkan oleh peningkatan ukuran tumor, tahap nodal, dan jumlah lesi metastatik (Guthrie G et al, 2013). Juga, RNL tinggi berkorelasi dengan kelangsungan hidup keseluruhan yang merugikan pada banyak tumor padat (Paramanathan A et al, 2014).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Forget et al mengenai berapakah nilai normal dari rasio neutrofil limfosit menemukan bahwa nilai normal rasio neutrofil limfosit (RNL) pada dewasa normal dan populasi orang sehat berada diantara 0,78 dan 3,53 (Forget et al, 2017).

Angka banding Neutrofil/Limfosit (RNL) mencerminkan status inflamasi. Peningkatan jumlah neutrofil dan atau penurunan limfosit dapat menekan limfokin yang dapat mengaktivasi sel pembunuh, sehingga meningkatkan kemungkinan metastasis terjadi. Peranan neutrofil dalam perkembangan dan metastasis sel karsinoma terjadi melalui aktivitas interleukin-8 (IL-8) yang dikeluarkan oleh sel karsinoma, yang akan merangsang respons neutrophil dan membantu sel karsinoma memasuki

embuluh darah menuju daerah metastasis.(De Larco JE et al, 2004)



penelitian yang dilakukan oleh beberapa ahli menunjukkan bahwa sel imun memiliki peran yang penting dalam perkembangan tumor. Pasien dengan infiltrasi limfosit di sekeliling sel karsinoma memiliki ramalan perjalanan penyakit yang baik. Hal ini dapat disebabkan keberadaan ketepatan gunaan sel pembunuh sejati (*natural killer*) dan keberadaan limfokin yang dapat menghancurkan sel tumor. (Liu H et al, 2008)

Penelitian yang dilakukan oleh Azab *et al.* menunjukkan bahwa pasien CM dengan RNL $>3,3$ memiliki angka kematian lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan angka banding RNL $<1,8$. (Azab B et al, 2011) Penelitian lain yang dilakukan oleh Han menunjukkan bahwa pasien CM dengan angka banding RNL $\geq 2,5$ memiliki angka harapan hidup lebih rendah dibandingkan dengan yang berangka banding RNL $<2,5$. (Han A et al, 2013)

Pemeriksaan neutrofil dan limfosit merupakan kegiatan yang selalu ada pada saat peklinik meminta pemeriksaan darah rutin. Namun, peranannya sebagai petanda di pasien dengan karsinoma masih belum jelas. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui RNL di pasien CM dengan menganalisisnya. Di samping itu juga untuk mengetahui apakah RNL dapat digunakan untuk menilai perkembangan CM, sehingga dapat digunakan sebagai petanda klinis yang sederhana.

