

SKRIPSI
2023

**KORELASI ANTARA RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (RNL)
DENGAN *DISEASE-FREE SURVIVAL RATE*
PASIEN KARSINOMA KOLOREKTAL**



Disusun Oleh:

ISMAIL

C011201134

Pembimbing:

dr. Rahmawati Minhajat, PhD, SpPD-KHOM, FINASIM

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

**KORELASI ANTARA RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (RNL)
DENGAN *DISEASE-FREE SURVIVAL RATE* PASIEN KARSINOMA
KOLOREKTAL**

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

Ismail
C011201134

Pembimbing:

dr. Rahmawati Minhajat, PhD, Sp.PD-KHOM, FINASIM

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

TAHUN 2023

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Ismail

NIM : C011201134

Tanda Tangan :



Tanggal : 30 November 2023

Tulisan ini sudah di cek (beri tanda ✓)

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

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul:

**“KORELASI ANTARA RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (RNL)
DENGAN *DISEASE-FREE SURVIVAL RATE* PASIEN KARSINOMA
KOLOREKTAL”**

Hari/Tanggal : Kamis/30 November 2023
Waktu : 07.00-08.00 WITA
Tempat : *Zoom Meeting*

Makassar, 30 November 2023

Mengetahui,



dr. Rahmawati Minhajat, PhD, SpPD-KHOM, FINASIM

NIP. 19680218 199903 2 002

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Ismail
NIM : C011201134
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/ Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Korelasi Antara Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) Dengan
Disease-Free Survival Rate Pasien Karsinoma Kolorektal

Telah Berhasil Dipertahankan Dihadapan Dewan Penguji dan Diterima Sebagai Bahan Persyaratan Yang Diperlukan Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Dewan Penguji

Pembimbing: dr. Rahmawati Minhajat, PhD, SpPD-KHOM, FINASIM

(.....)

Penguji 1: Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM (.....)

Penguji 2: Dr. dr. Husaini Umar, SpPD-KEMD

(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 30 November 2023

HALAMAN PENGESAHAN

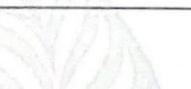
SKRIPSI

**“KORELASI ANTARA RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (RNL) DENGAN
DISEASE-FREE SURVIVAL RATE PASIEN KARSINOMA KOLOREKTAL”**

Disusun dan Diajukan Oleh:

Ismail
C011201134

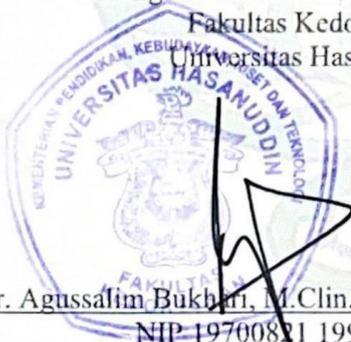
Menyetujui,
Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Rahmawati Minhajat, PhD, SpPD-KHOM, FINASIM	Pembimbing	
2	Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM	Penguji 1	
3	Dr. dr. Husaini Umar, SpPD-KEMD	Penguji 2	

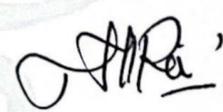
Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med., Ph.D., Sp.GK(K)
NIP 19700831 199903 1 001



dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes
NIP 19810118 200912 2 003

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Skripsi dengan Judul:

**“KORELASI ANTARA RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (RNL) DENGAN
DISEASE-FREE SURVIVAL RATE PASIEN KARSINOMA KOLOREKTAL”**

Makasar, 30 November 2023

Mengetahui,



dr. Rahmawati Minhajat, PhD, SpPD-KHOM, FINASIM

NIP. 19680218 199903 2 002

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ismail
NIM : C011201134
Program Studi : Pendidikan Dokter

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

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

Makassar, 30 November 2023

Yang Menyatakan,



Ismail

NIM C011201134

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Korelasi Antara Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) Dengan *Disease-Free Survival Rate* Pasien Karsinoma Kolorektal”. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi dan sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) di Universitas Hasanuddin.

Dalam penulisan skripsi ini tentu terdapat banyak kesulitan, tetapi berkat bimbingan dan bantuan yang tidak henti hentinya diberikan kepada penulis dari berbagai pihak, akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Rahmawati Minhajat, PhD, SpPD-KHOM, FINASIM selaku Dosen Pembimbing Akademik dan Pembimbing Skripsi yang senantiasa memberikan bimbingan dan arahan dalam proses penyusunan skripsi ini.
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM dan Dr. dr. Husaini Umar, SpPD-KEMD selaku penguji yang telah memberikan saran dan tanggapan mengenai skripsi ini.
3. Kedua orang tua, Ibu Mantasia Umar *Rahimahallah* dan Bapak Masyhuri yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan doa kepada penulis selama menjalani pendidikan dan penulisan skripsi ini, sehingga dapat diselesaikan dengan baik.
4. Direktur RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo dan RS Unhas yang telah bersedia membantu dalam proses pengambilan data selama penelitian.
5. Teman-teman AST20GLIA, VALZARTAFIN, dan DECNEON atas kebersamaan dan dukungan yang diberikan kepada penulis dalam penyelesaian studi
6. Serta seluruh pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini yang penulis tidak dapat sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik dari pembaca untuk penyempurnaan skripsi. Akhir kata, tiada kata yang patut penulis ucapkan selain doa semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan berkah-Nya.

Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Makassar, November 2023
Penulis

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023**

Ismail

dr. Rahmawati Minhajat, PhD, SpPD-KHOM, FINASIM

**“KORELASI ANTARA RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (RNL)
DENGAN *DISEASE-FREE SURVIVAL RATE* PASIEN KARSINOMA
KOLOREKTAL”**

ABSTRAK

Latar Belakang: Secara global, kanker kolorektal (KKR) menempati urutan ketiga dalam penambahan kasus baru, serta urutan kelima dalam penyebab kematian dibanding jenis kanker lainnya. Secara klinis, proses inflamasi dilaporkan dapat menyebabkan tubuh manusia rentan terhadap berbagai jenis kanker. Saat ini, telah dikembangkan penanda inflamasi berupa pernghitungan jumlah sel darah seperti rasio neutrofil limfosit (RNL). Dalam perjalanan penyakit keganasan, *Disease-Free Survival (DFS)* merupakan variabel yang digunakan untuk mengevaluasi progresivitas penyakit. Penelitian sebelumnya menunjukkan bukti bahwa pasien KKR dengan RNL yang rendah memiliki DFS yang lebih baik. **Tujuan:** Menilai hubungan antara RNL terhadap DFS pasien kanker kolorektal di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar **Metode Penelitian:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik menggunakan desain cross-sectional dengan pendekatan retrospektif. Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa data rekam medik yang diambil secara *consecutive sampling* dengan jumlah sampel yaitu 64. **Hasil:** Pada *follow-up* selama 16 hingga 1781 hari diperoleh rata-rata RNL dari subjek penelitian adalah $3,21 \pm 2,94$. Melalui Kurvan Kaplan-Meier diperoleh bahwa 50% subjek penelitian mengalami *event* berupa rekurensi, metastasis jauh, ataupun kematian pada hari ke-569 follow-up. Uji Log-Rank menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara DFS pada pasien KKR dengan $RNL \leq 3$ dan pasien KKR dengan $RNL > 3$. Analisis bivariat time dependent cox regression diperoleh bahwa pasien KKR dengan $RNL \leq 3$ risiko untuk mengalami *event* turun sebesar 0,467 kali. **Kesimpulan :** Terdapat hubungan antara RNL terhadap DFS pasien kanker kolorektal di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar

Kata Kunci: *Disease-Free Survival*, Karsinoma Kolorektal, Kesintasan, Rasio Neutrofil-Limfosit

**FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY
2023**

Ismail

dr. Rahmawati Minhajat, PhD, SpPD-KHOM, FINASIM

**” CORRELATION BETWEEN NEUTROPHIL-LYMPHOCYTES (RNL)
RATIO TO DISEASE-FREE SURVIVAL RATE OF PATIENTS WITH
COLORECTAL CARCINOMA”**

ABSTRACT

Background : Globally, colorectal cancer (CRC) is in third place in incidence, and fifth in cause of death compared to other types of cancer. Clinically, inflammatory processes are reported to cause the human body to be susceptible to various types of cancer. Currently, inflammatory markers have been developed in the form of calculating the number of blood cells such as the neutrophil lymphocyte ratio (NLR). In the malignant disease, Disease-Free Survival (DFS) is a variable used to evaluate disease progression. Previous studies show evidence that CRC patients with low NLR have better DFS. **Objective :** To understand the relationship between NLR and DFS patients with CRC patients. **Method :** This research is an analytical observational study using a cross-sectional design with a retrospective approach. This study used secondary data in the form of medical record data taken by consecutive sampling with a total sample size of 64. **Results :** With follow-up in 16 to 1781 days, the average NLR of the patients was 3.21 ± 2.94 . Through the Kaplan-Meier curve, it was found that 50% of patients undergo events such recurrence, distant metastasis, or death on the 569th day of follow-up. The Log-Rank test showed that there was a significant difference between DFS in CRC patients with $NLR \leq 3$ and CRC patients with $NLR > 3$. Bivariate time dependent cox regression analysis showed that CRC patients with $NLR \leq 3$ had a decreased risk of undergo an event by 0.467 times. **Conclusion :** There is a relationship between RNL and DFS of colorectal cancer patients at Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar

Keywords: Colorectal Carcinoma, Disease-Free Survival, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Survival.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN ANTIPLAGIARISME.....	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Klinis	5
1.4.2 Manfaat Akademis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kanker Kolorektal	6
2.1.1 Epidemiologi	6
2.1.2 Faktor Risiko	7
2.1.3 Diagnosis	10

2.1.4 Sistem Stadium	11
2.1.4 Disease-Free Survival (DFS) pada Pasien Kanker Kolorektal	13
2.2 Rasio Neutrofil-Limfosit	14
2.2.1 Definisi	14
2.1.2 Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit pada Pasien Kanker Kolorektal	14
BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL	16
3.1 Kerangka Teori	16
3.2 Kerangka Konsep	16
3.3 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	17
3.4 Hipotesis	19
BAB 4 METODE PENELITIAN	20
4.1 Desain Penelitian	20
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	20
4.2.1 Lokasi Penelitian.....	20
4.2.2 Waktu Penelitian	20
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	20
4.3.1 Populasi Target	20
4.3.1 Populasi Terjangkau	21
4.3.1 Sampel	21
4.3.1 Teknik Perhitungan Jumlah Sampel	21
4.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	22
4.4.1 Kriteria Inklusi	22
4.4.2 Kriteria Eksklusi	23
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	23
4.5.1 Jenis Data	23
4.5.2 Instrumen Penelitian	23

4.6 Manajemen Penelitian	23
4.6.1 Pengumpulan Data	23
4.6.2 Pengolahan dan Analisis Data	24
4.7 Etika Penelitian	25
4.8 Alur Pelaksanaan Penelitian	25
4.9 Rencana Anggaran Penelitian	26
4.10 Rencana Jadwal Penelitian	26
BAB 5 HASIL	26
5.1 Analisis Univariat	26
5.2 Analisis Survival	29
5.2.1 Median dan Mean Survival Subjek Penelitian	29
5.2.2 Asumsi <i>Proportional Hazard</i> (PH)	30
5.2.3 Uji <i>Log-Rank</i>	31
5.2.2 Median dan Mean Survival Subjek Penelitian Berdasarkan RNL.....	31
5.2.2 Hazard Ratio dan Confidence Interval	32
5.2 Analisis Receiver Operating Characteristics (ROC).....	33
BAB 6 PEMBAHASAN	34
6.1 Kanker Kolorektal dan Rasio Neutrofil-Limfosit	34
6.2 Rasio Neutrofil-Limfosit dan <i>Disease-Free Survival</i>	35
BAB 7 PENUTUP	36
7.1 Kesimpulan	36
7.2 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 5.1	29
Gambar 5.2	30
Gambar 5.3	33

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.....	11
Tabel 2.2.....	12
Tabel 3.1.....	17
Tabel 5.1.....	26
Tabel 5.2.....	28
Tabel 5.3.....	31
Tabel 5.4.....	31
Tabel 5.5.....	32
Tabel 5.6.....	33

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker kolon dan kanker rektum atau sering disebut sebagai kanker kolorektal (KKR) merupakan jenis keganasan yang masih menjadi permasalahan kesehatan di dunia. Berdasarkan data dari Global Cancer Observatory pada tahun 2020, secara global, KKR menempati urutan ketiga dalam penambahan kasus baru, serta urutan kelima dalam penyebab kematian dibanding jenis kanker lainnya (GLOBOCAN, 2020b). Di Indonesia, tercatat bahwa hampir 1 di antara 5000 orang Indonesia menderita kanker kolorektal (GLOBOCAN, 2020a).

Beberapa faktor ditemukan dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker kolorektal, di antaranya adalah indeks massa tubuh kategori obesitas, tingginya asupan garam dan daging merah, serta kebiasaan merokok dan aktivitas fisik yang kurang (Lewandowska *et al.*, 2022). Selain itu, kejadian penyakit peradangan pada usus atau *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) seperti Kolitis Ulseratif atau peradangan pada lumen usus dan Penyakit Crohn atau peradangan pada lapisan usus meningkatkan risiko kejadian KKR lebih tinggi hampir dua kali lipat (Porter *et al.*, 2021). Oleh karena itu, kejadian inflamasi ini perlu menjadi perhatian dalam perkembangannya menjadi suatu keganasan.

Kejadian inflamasi akibat adanya kejadian infeksi atau cedera pada tubuh terbagi atas respons akut dan respons kronik. Respons inflamasi akut merupakan lini pertama pertahanan pada tubuh yang nantinya dapat mengaktifkan respons

imun bawaan dan adaptif. Respons dari sistem imun bawaan adalah proliferasi dari sel-sel hematopoietik seperti neutrofil, makrofag, sel dendritik, sel mast, dan lainnya (Gajewski, Schreiber and Fu, 2013). Sel-sel hematopoietik ini akan berfungsi dalam proses fagositosis patogen, mikroorganisme, dan sisa jaringan nekrosis. Selain itu, sel dendritik dan makrofag juga berperan sebagai sel penyaji antigen (APC), sehingga antigen mikroba dapat dikenali oleh limfosit T yang selanjutnya mengaktifkan sistem imun adaptif (Corrales *et al.*, 2017). Oleh sebab itu, respons inflamasi akut sangat berperan dalam membunuh patogen dan mempertahankan tubuh dari kejadian infeksi.

Akan tetapi, reaksi inflamasi akut yang tidak bekerja normal menyembuhkan tubuh dalam beberapa lama akan bertransformasi menjadi reaksi inflamasi kronis. Reaksi inflamasi kronis memicu proliferasi dari sel immunosupresif seperti makrofag M2, MDSCs, sel Treg, dan juga adanya sitokin-sitokin proinflamasi. Perubahan ini dilaporkan memicu aktivasi onkogen, kerusakan DNA dan protein, pelepasan ROS, dan juga berefek dengan jalur pensinyalan seperti NF- κ B, K-RAS, dan P53 yang nantinya menjadi pemicu kemunculan, perkembangan, metastasis, hingga resisten terapi kanker (Zhao *et al.*, 2021). Sebagai jalur penghubung inflamasi dan kanker, ekspresi dari komponen NF- κ B sangat berperan penting dalam proliferasi dan angiogenesis sel-sel ganas. Diketahui terdapat lebih dari 500 gen yang berkaitan dengan keganasan diregulasi oleh jalur NF- κ B (Taniguchi and Karin, 2018).

Secara klinis, proses inflamasi dilaporkan dapat menyebabkan tubuh manusia rentan dengan berbagai jenis kanker. Dilaporkan bahwa 25% penyakit kanker terkait erat dengan kejadian inflamasi kronis sebelumnya (Murata, 2018).

Beberapa penyakit inflamasi kronis dapat berlanjut menjadi lesi prekanker, salah satunya adalah kejadian penyakit peradangan pada usus atau *Inflammatory Bowel Disease* (IBD). Observasi yang diperoleh menunjukkan bahwa IBD dapat menjadi risiko munculnya keganasan dalam beberapa tahun ataupun dekade. Hingga saat ini, induksi IBD pada tikus percobaan dikenal sebagai metode untuk melakukan induksi kanker kolorektal (Keller *et al.*, 2019).

Menetapkan adanya kejadian inflamasi dalam tubuh manusia membutuhkan penanda yang dapat diukur kadarnya dari cairan tubuh seperti urin dan darah. Penanda inflamasi atau biomarker inflamasi biasanya berasal dari protein atau enzim yang dapat menjelaskan kejadian penyakit yang mendasarinya seperti sitokin proinflamasi dan amyloid precursor protein (APP). Namun, saat ini telah dikembangkan penanda inflamasi berupa penghitungan jumlah sel darah seperti rasio neutrofil dan limfosit (RNL) serta rasio limfosit dan monosit (RLM) (Menzel *et al.*, 2021).

Dalam perjalanan suatu penyakit, termasuk penyakit keganasan, *Disease-Free survival* (DFS) merupakan variabel yang digunakan dalam mengevaluasi efektivitas terapi kanker. Dari studi yang telah dilakukan, DFS selama tiga tahun dapat menjadi titik akhir untuk melakukan evaluasi pada pasien kanker kolon (Yin *et al.*, 2022). Dalam kaitannya dengan kejadian inflamasi, DFS berhubungan erat dengan biomarker inflamasi. Penelitian yang dilakukan pada tahun 2019 menunjukkan bahwa ekspresi yang tinggi dari sitokin proinflamasi berhubungan dengan buruknya DFS pada pasien karsinoma hepatoseluler (Zhang *et al.*, 2019).

Selain itu, penelitian yang dilakukan di Negara Republik Rakyat Cina (RRC) menunjukkan bukti bahwa pasien kanker kolorektal dengan RNL yang rendah cenderung memiliki DFS yang baik (Cai *et al.*, 2022). Adanya hubungan antara RNL dan RLM dengan kesintasan pasien kanker kolorektal belum pernah diteliti di Indonesia, khususnya di Makassar. Pada penelitian ini, peneliti akan mengevaluasi hubungan RNL dengan DFS pasien kanker kolorektal, sehingga dapat membantu meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit pasien kanker kolorektal khususnya di Sulawesi Selatan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah :

Apakah terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan *Disease-Free Survival* (DFS) pasien kanker kolorektal?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan *Disease-Free Survival* (DFS) pasien kanker kolorektal.

1.3.2. Tujuan Khusus

Menilai hubungan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan *Disease-Free Survival* (DFS) pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar, Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, dan Rumah Sakit Stella Maris Makassar.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

Sebagai pedoman dalam melakukan edukasi kepada pasien tentang prognosis dan kesintasan pasien kanker kolorektal berdasarkan nilai rasio neutrofil limfosit (RNL)

1.4.2 Manfaat Akademis

Sebagai informasi ilmiah atau bukti empiris tentang hubungan antara antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan *Disease-Free Survival* (DFS) pasien kanker kolorektal.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker kolorektal

2.1.1 Epidemiologi

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh perubahan urutan DNA kemudian menyebabkan gen yang diekspresikan mengubah fungsi suatu sel tertentu dan menghasilkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol (Niederhuber *et al.*, 2020). Indonesia merupakan negara dengan kejadian kanker tertinggi di kawasan Asia Tenggara.

Kanker kolorektal (KKR) didefinisikan sebagai adanya massa abnormal bersifat ganas yang berada di semua bagian kolon, rektum, dan sigmoid. Secara global, kanker kolorektal menempati urutan kedua sebagai kanker pada perempuan dan kanker paling umum ketiga di laki-laki. Berdasarkan data dari GLOBOCAN pada tahun 2020, diperkirakan 1 di antara 5000 penduduk dunia menderita kanker kolorektal. Pada tahun 2020 diperkirakan terdapat 1.931.590 kasus baru kanker kolorektal dengan 1.065.960 pada pria dan 865.630 pada wanita. Pada 2018-2020, prevalensi kanker kolorektal sebesar 3.634.853 jiwa dan pada tahun 2020 terjadi 935.173 kematian akibat kanker kolorektal (Sung *et al.*, 2021)

Pada tahun 2020, Indonesia menempati urutan pertama negara dengan kejadian kanker kolorektal di kawasan Asia Tenggara. Di Indonesia, diperkirakan terdapat 34.189 kasus baru kanker kolorektal di antara 345.140 insidensi kanker pada tahun 2020 dengan tingkat

kejadian terstandarisasi-usia global (ASR) adalah 12,4 kejadian per 100.000 penduduk atau terdapat sekitar 1 dari 10.000 penduduk Indonesia menderita kanker kolorektal. Selain itu, kasus kematian akibat kanker kolorektal pada tahun 2020 di Indonesia juga diperkirakan mencapai 18.152 jiwa (Sung *et al.*, 2021).

2.1.2 Faktor risiko

Faktor risiko adalah segala bentuk paparan yang dapat berpeluang meningkatkan peluang muncul dan berkembangnya suatu penyakit (National Cancer Institute, 2023). Faktor risiko kejadian kanker kolorektal yaitu usia, genetik, paparan lingkungan, dan riwayat penyakit inflamasi pada saluran cerna.

2.1.2.1 Genetik

Faktor genetik dapat menentukan kerentanan suatu individu untuk menderita kanker kolorektal. Faktor genetik ini merupakan faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan mencakup riwayat kanker pada keluarga, usia munculnya kanker pada keluarga tersebut, dan juga ras atau etnis dari keturunan individu tersebut (Carethers, 2021). Penelitian yang dilakukan di Indonesia menunjukkan bukti bahwa terdapat individu dengan komponen penyusun materi genetik berupa SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) yang memiliki risiko tinggi kejadian kanker kolorektal (Yusuf *et al.*, 2021). Warisan genetik diperkirakan berperan sebesar 12-35% dengan risiko menderita kanker kolorektal dan terdapat 14 mutasi genetik yang

mendasari patogenesis kanker kolorektal (Peters, Bien and Zubair, 2015).

2.1.2.2 Paparan Lingkungan

2.1.2.2.1 Riwayat konsumsi alkohol

Studi meta-analisis yang dilakukan pada tahun 2019 menunjukkan bahwa terdapat peningkatan risiko kejadian KKR pada sampel yang minum alkohol lebih dari tiga gelas alkohol per hari dibanding sampel yang minum kurang dari dua gelas per hari (McNabb *et al.*, 2020). Alkohol berupa etanol akan dimetabolisme menjadi asetaldehid melalui enzim alkohol dehidrogenase, katalase, dan CYP2E1. Etanol dapat menginduksi kejadian kanker karena hasil produksi asetaldehid merupakan zat yang diklasifikasikan sebagai zat karsinogen. Selain itu, tingginya lemak pada daging merah memicu produksi genotoksik asam empedu sekunder dari mikrobia usus menjadi penyebab kerusakan DNA (Rattray *et al.*, 2017).

2.1.2.2.2 Riwayat konsumsi daging merah

Studi meta-analisis pada tahun 2015 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan sebelas persen risiko kejadian KKR pada sampel penelitian dengan kebiasaan tinggi konsumsi daging merah

(Prudence). Biomarker stres oksidatif pemicu kanker berupa ditirosin dan 3-dehidroksikarnitin ditemukan pada sampel feses dari individu yang mengonsumsi daging merah (Ratray *et al.*, 2017).

2.1.2.2.3 Riwayat merokok

Pada penelitian sebelumnya, terdapat bukti bahwa perokok baik laki-laki dan perempuan memiliki tingkat lebih tinggi sekitar 30% untuk menderita KKR dibanding sampel yang tidak pernah merokok sebelumnya (Hannan, Jacobs and Thun, 2009). Merokok menyebabkan perubahan komposisi mikrobiota usus dan metabolitnya, sehingga terjadi disfungsi dinding usus dan aktivasi jalur pensinyalan onkogenik dan inflamasi memicu tumorigenesis pada KKR (Bai *et al.*, 2022).

2.1.2.3 Riwayat Penyakit Peradangan Saluran Cerna

Hubungan antara penyakit peradangan kronis di saluran cerna atau *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) dan molekul mediator berkaitan erat dengan risiko munculnya kanker kolorektal. Infiltrasi berlebih dari sel inflamasi serta ekspresi gen inflamasi pada pasien IBD memicu proliferasi dan perubahan dari sel epitel usus hingga berkembangnya menjadi KKR (Keller *et al.*, 2019). Secara spesifik, IBD terbagi atas dua, yaitu kolitis ulseratif dan penyakit Crohn. Kolitis ulseratif merupakan

inflamasi yang dapat terjadi pada mukosa kolon dan rektum, sehingga menimbulkan gejala diare dengan darah hingga sering buang air besar dengan feses yang sedikit (Feuerstein, Moss and Farraye, 2019). Sedangkan penyakit Crohn merupakan penyakit yang diduga karena gangguan respons imun dengan gejala adanya lesi tidak merata pada seluruh saluran pencernaan, mulai dari mulut hingga anus (Pilar *et al.*, 2018). Penelitian yang dilakukan dari 400 orang pasien dengan KKR, diperoleh data bahwa 71 persen memiliki riwayat kolitis ulseratif dan 18 persen memiliki riwayat penyakit Crohn (Lewandowska *et al.*, 2022).

2.1.3 Diagnosis

2.1.3.1 Pemeriksaan klinis

Gejala yang sering muncul pada pasien dengan kanker kolorektal yaitu munculnya kebiasaan buang air besar yang sering, muncul darah pada feses, anemia karena defisiensi zat besi, nyeri pada perut, serta hilangnya nafsu makan (Thanikachalam and Khan, 2019).

2.1.3.2 Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik yang dapat dilakukan pada pasien kanker kolorektal berupa tanda asites atau terdapat cairan berlebihan di rongga abdomen, hepatomegali atau pembesaran organ hati dan juga limfadenopati atau pembesaran kelenjar getah bening (Lotfollahzadeh, Recio-Boiles and Cagir, 2022).

2.1.3.3 Pemeriksaan penunjang

Pada stadium awal, pemeriksaan kolonoskopi merupakan pilihan utama dalam mendiagnosis adanya kanker pada daerah kolon dan rektum. Akan tetapi, pemeriksaan radiologi CT-scan dengan kontras di daerah toraks, abdomen, dan pelvis menjadi pilihan untuk menentukan stadium kanker kolorektal. Pemeriksaan kadar biomarker tumor Carcinoembryonic antigen (CEA) juga sering digunakan untuk menganalisis perkembangan setelah terapi pasien (Thanikachalam and Khan, 2019).

2.1.4 Sistem Stadium

Klasifikasi stadium kanker untuk eksistensi kanker dan nilai prognostik pasien. Sistem yang terbaru saat ini adalah sistem TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2018 (Tong *et al.*, 2018).

Tabel 2.1 Sistem stadium TNM berdasarkan American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2018: Tumor primer (T), Kelenjar Getah Bening (N), dan Metastasis (M) (Tong *et al.*, 2018)

TX	Tumor primer tidak bisa dinilai
T0	Tidak ada bukti adanya tumor primer
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelial atau invasi ke lamina propria
T1	Tumor menginvasi ke submukosa
T2	Tumor menginvasi ke muskularis propria
T3	Tumor menginvasi melalui muskularis propria ke jaringan perikolorektal
T4	Tumor secara langsung menginvasi ke organ atau struktur lain
T4a	Tumor berpenetrasi ke lapisan peritoneum viseral

T4b	Tumor secara langsung menginvasi atau melekat ke organ atau struktur lain
Nx	Kelenjar getah bening regional tidak bisa dinilai
N0	Tidak ada metastasis ke kelenjar getah bening regional
N1	Metastasis dalam 1-3 kelenjar getah bening regional
N1a	Metastasis dalam 1 kelenjar getah bening regional
N1b	Metastasis dalam 2-3 kelenjar getah bening regional
N1c	Tumor berdeposit ke lapisan subserosa, mesenterium, perikolik non-peritoneal, atau ke jaringan perirektal tanpa ada metastasis ke kelenjar getah bening regional
N2	Metastasis ke 4 atau lebih kelenjar getah bening regional
N2a	Metastasis ke 4-6 kelenjar getah bening regional
N2b	Metastasis ke 4 atau lebih kelenjar getah bening regional
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Ada metastasis jauh
M1a	Metastasis terbatas ke 1 organ (hati/paru/ovarium/kelenjar getah bening ekstra-regional)
M1b	Metastasis ke lebih satu organ atau tempat
M1c	Metastasis ke peritoneal dengan atau tanpa metastasis ke organ lain

Tabel 2.2 Penilaian stadium kanker kolorektal berdasarkan TNM (Tong *et al.*, 2018)

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0

IIIB	T3-4a	N1/N1c	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0
IVA	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1a
IVB	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1b
IVC	<i>Any T</i>	<i>Any N</i>	M1c

2.1.5 Penatalaksanaan Kanker Kolorektal

Penanganan pasien kanker kolorektal dilakukan secara multidisiplin atau melibatkan beberapa ahli atau subspecialisasi. Pemilihan terapi yang akan dilakukan membutuhkan banyak pertimbangan seperti stadium kanker, jenis histopatologi, kondisi pasien, hingga adanya kemungkinan efek samping pada pasien. Modalitas utama untuk kanker stadium awal ialah terapi bedah. Pilihan metode pembedahan utama pada penatalaksanaan kanker kolorektal jenis tumor *Resectable* ialah pembedahan kolektomi secara laparoskopik. Pemberian kemoterapi sebagai terapi adjuvan atau paliatif merupakan pilihan utama pada pasien kanker kolorektal stadium lanjut. Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/406/2018 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Kolorektal mengatur bahwa regimen standar kemoterapi yang dianjurkan pada pasien KKR di Indonesia ialah FOLFOX [Folinic acid (Leucovorin) + 5-Fluorourasil +

Oxaliplatin] 6. Selain itu, terdapat pula modalitas terapi radiasi yang hanya dilakukan pada pasien KKR dengan kekhususan yaitu kanker rektum (Kemenkes RI, 2018).

2.1.6 Disease-Free Survival (DFS) pada pasien Kanker Kolorektal

Disease-free survival (DFS) atau angka kelangsungan bebas penyakit merupakan luaran yang dapat diukur dari keberhasilan terapi penyakit kanker. DFS didefinisikan sebagai waktu yang dihitung ketika pemberian terapi adjuvan hingga munculnya kejadian baru berupa rekurensi atau relaps di lokasi tumor primer atau regionalnya, metastasis jauh, atau kematian akibat apa pun termasuk munculnya tumor primer baru di daerah mana pun. Tingkat DFS dari suatu penyakit kanker, termasuk kanker kolorektal diukur dengan memahami dan menggunakan keilmuan statistik (Yuan *et al.*, 2023). Penelitian sebelumnya telah memvalidasi untuk menggunakan waktu 3 tahun sebagai titik poin dalam melakukan *follow-up* DFS dari terapi adjuvan kanker kolorektal (Yin *et al.*, 2022). Faktor yang dapat memperburuk tingkat DFS dari pasien kanker kolorektal di antaranya adalah usia pertama kali terdiagnosis yang tua, adanya invasi tumor ke bagian perineural, kadar biomarker Ceryoembrionic Antigen (CEA) preoperatif yang tinggi (Wu *et al.*, 2023).

2.2 Rasio Neutrofil-Limfosit

2.2.1 Definisi

Rasio neutrofil limfosit (RNL) didefinisikan sebagai rasio sederhana pembagian antara jumlah neutrofil dan jumlah limfosit yang dapat

diukur di sistem sirkulasi perifer. RNL merupakan biomarker yang merepresentasikan dua sisi dari respons imun yaitu respons imun bawaan oleh jumlah neutrofil dan respons imun adaptif oleh jumlah limfosit (Song *et al.*, 2021).

2.2.2 Nilai rasio neutrofil-limfosit pada pasien Kanker Kolorektal

Tingginya RNL berkaitan dengan buruknya kesintasan pasien kanker diperkirakan akibat peningkatan kejadian inflamasi yang ditunjukkan oleh neutrofil tinggi akan menyebabkan siklus sitolisis dalam tubuh oleh sel limfosit akan menurun (Templeton *et al.*, 2014). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pasien kanker dari berbagai jenis dan stadium yang memiliki nilai RNL di atas atau sama dengan 5 memiliki prognosis perjalanan penyakit yang buruk baik dari segi mudahnya terjadi metastasis maupun kematian (Buonacera *et al.*, 2022). Dari penelitian yang dilakukan pada 7203 pasien kanker dilaporkan bahwa nilai RNL di atas 5 memiliki tingkat DFS yang rendah dibandingkan pasien dengan nilai RNL di bawah atau sama dengan 5 (Templeton *et al.*, 2014).