

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

ICDP & No. (Indonesian J. Clin. Pathol. & Med. Lab.)	Vol. 21	No. 3	Hal. 1-119	Surabaya Maret 2018	ISSN 0914-4243
---	---------	-------	------------	------------------------	-------------------

Ditertbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

www.ijcpml.com, e-mail: ijcpml@idcpml.com, terapan 4 September 2017

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

<i>Pneumatic Tube terhadap Darah Rutin dan Laktat Dehidrogenase (Pneumatic Tube on Routine Blood Test and Lactate Dehydrogenase)</i> Liong Boy Kurniawan, Asvin Nurulita, Uleng Bahrun	111-114
Biakan Metode <i>Tetrazolium Microplate Assay</i> Terkait Dahak Pasien Terduga Tuberkulosis Paru (<i>Detection in Tetrazolium Microplate Assay Culture Methods from Pulmonary Tuberculosis Suspected Sputum</i>) Rita Rachmayanti, Ida Parwati, Tiene Rostini, Sylvia Rachmayati	115-119
Adiponektin <i>High Molecular Weight</i> dan Kekakuan Vaskular di Penyakit Diabetes Melitus Tipe-2 Terkait Gabungan <i>Glimepiride Metformin</i> Dosis Tetap (<i>High Molecular Weight Adiponectin and Vasculer Thickness in Diabetes Type 2 related to Fixed Dose Combination of Glimepiride and Metformin</i>) Ari Sutjahjo	120-124
Angka Banding Neutrofil/Limfosit di Karsinoma Payudara (<i>Neutrofil/Lymphocyte Ratio in Carcinoma Mammae</i>) Yuly Eko Prasetyo, Uleng Bahrun, Ruland DN. Pakasi	125-129
Agregasi Trombosit dan <i>Mean Platelet Volume</i> dengan Sindrom Metabolik Terkait Kegemukan (<i>Platelet Aggregation and Mean Volume With Metabolic Syndrome in Obesity</i>) Nindia Sugih Arto, Adi Koesoema Aman, Dharma Lindarto	130-134
Diagnosis Tuberkulosis Paru Menurut Kecepatan Pemeriksaan Dahak (<i>Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis Based on Frequency of Sputum Examination</i>) Larissa, Ida Parwati, A K Sugianli	135-137
Ragaman Genetik Gen Polimerase Virus Hepatitis B pada Pasien Hepatitis B Kronik dengan Pengobatan <i>Telbivudin</i> (<i>Genetic variation of Hepatitis B Virus Polymerase gene from chronic hepatitis B infected patient with telbivudine therapy</i>) Gondo Mastutik, Juniastuti, Ali Rohman, Mochamad Amin, Poernomo Boedi Setiawan	138-144
Protein Adhesin 38-kDa Mikobakterium Tuberkulosis dan Sel Makrofag Paru (<i>The 38 kDa Adhesin Protein of Mycobacterium tuberculosis and Macrophage of the Lung</i>) Maimun Zulhaidah A, Rahmawati, Bethasiwi Purbasari, Sumarno	145-152
Pola Bakteri dan Usia Pasien terhadap Prokalsitonin di Pneumonia Komunitas dan Nosokomial (<i>Bacterial Pattern and Patient's Age on Procalcitonin in Community and Hospital Acquired Pneumonia</i>) Coriejati, Mohammad Iqbal, Emmy Hermyanti Pranggono	153-157
<i>Aspergillus Glaucus Group</i> dan <i>Penicillium sp</i> di Ruang Operasi bedah Saraf (<i>Aspergillus Glaucus Group and Penicillium Sp in Neurosurgery Operating Theater</i>) Nurul Hasanah, Nurhayana Sennang, Benny Rusli	158-161

Nilai Diagnostik IgA AntiVCA Antibodi <i>Epstein-barr</i> di Karsinoma Nasofaring (<i>Diagnostic Value of IgA antiVCA Epstein-Barr Antibody in Nasopharyngeal Carcinoma</i>) Betty Agustina Tambunan, Aryati, Windu Nafika	162-169
Uji Glukosa Darah antara Metode Heksokinase dengan Glukosa Oksidase dan Glukosa Dehidrogenase di Diabetes Melitus (<i>Blood Glucose Test Between Hexokinase With Glucose Oxidase and Glucose Dehydrogenase Methods in Diabetes mellitus</i>) Baharuddin, Asvin Nurulita, Mansyur Arif	170-173
B-thalassemia Trait Menggunakan Elektroforesis Mikrokapiler (<i>β-Thalassemia Trait Using Capillary Electrophoresis</i>) Nuryanti, Ratna Akbari Ganie, Adi Koesoema Aman	174-178
Lipoprotein(a) dan Kebahayaan Sindrom Koroner Akut {(<i>Lipoprotein(a) in Acute Coronary Syndrome</i>)} Ira Puspitawati, Setyawati, Dyah Wulan Anggrahini, Diah Saraswati, Aisyah Ratna Yuniarti	179-182
Kadar D-Dimer Plasma di Strok Iskemik Akut (<i>D-Dimer Plasma Levels in Ischemic Stroke</i>) Yessi Mayke, Adi Koesoema Aman, Y. Anwar	183-186
Adrenomedulin di Karsinoma Payudara dengan Metastasis (<i>Adrenomedullin's in Breast Cancer With Metastatic State</i>) Stefanus Lembar	187-190
Suhu Penyimpanan Kreatinin dan Asam Urat dalam Air Kemih Selama 24 Jam (<i>Storage Temperature For 24 Hours of Uric Acid in Urine</i>) AAN. Subawa, Sianny Herawati, I Nyoman Wandu, I Wayan Putu Sutirta Yasa, Tjokorda Gede Oka	191-195
TELAAH PUSTAKA	
Penyakit Virus Ebola (<i>Ebola Virus Disease</i>) Henny Elfira Yanti, Aryati	195-201
LAPORAN KASUS	
Malaria Kongenital (<i>Congenital Malaria</i>) Sri Wahyunie S, Nurhayana Sennang, D. Daud, Mansyur Arif	202-207
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	208-209

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 21 No. 2 Maret 2015

Sidarti Soehita, Jusak Nugraha, J.B. Soeparyatmo, Maimun Z. Arthamin,
Kusworini Handono, Rahayuningsih Dharma, July Kumalawati, Tahono, Rismawati Yaswir, Mansyur Arif

ANGKA BANDING NEUTROFIL/LIMFOSIT DI KARSINOMA PAYUDARA

(Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Carcinoma Mammae)

Yuly Eko Prasetyo¹, Uleng Bahrin², Ruland DN. Pakasi²

ABSTRACT

Carcinoma Mammae (CM) is a malignancy of epithelial cells restricting at the breast ducts or lobes which causes very high mortality rate. The Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR) is reflecting the inflammatory status, has been reported to be a prognostic indicator in some malignant tumors. The purpose of this study is to know the NLR as an indicator of the progressivity of CM by analyzing it. A retrospective observational study performed using data from the medical record of CM patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital from January 2010 up to December 2012. The diagnosis were established by the clinicians based on the result of histopathological examination, chest X-ray, abdominal ultrasound, bone scan and CT scan. The patients with surgical history, chemotherapy, radiotherapy, leukocytes >12.000/mm³ and incomplete data were excluded from the analysis. The data distribution was analyzed using Kolmogorov-Smirnov test. The relation between NLR in CM was analyzed by One way ANOVA test and post hoc analysis. The result were 130 samples, consisting of 17 patients in early stage, 71 in stage III and 42 in stage IV CM. In the early stage the mean of NLR were 1.69, 2.04 in stage III and 2.89 in stage IV and their differences were statistically significant ($p < 0.001$). Post hoc analysis showed that the significant differences occurred between the early stage and IV, as well as between stage III and IV. The mean of NLR were 2.28 ± 1.02 in the non metastatic and 3.36 ± 1.5 in the metastatic they were statistically significant ($p < 0.001$). Based on the study results can be concluded that the neutrophil/lymphocyte ratio can be used to assess the progressivity of CM. Further studies with larger samples were needed for the determination of the cut off point of NLR.

Key words: Carcinoma mammae, neutrophil lymphocyte ratio

ABSTRAK

Karsinoma payudara atau *Carcinoma Mammae (CM)* adalah keganasan sel epitel yang membatasi duktus atau lobus payudara dengan angka kematian yang sangat tinggi. Angka banding neutrofil limfosit (NLR) yang mencerminkan status inflamasi merupakan petunjuk ramalan perjalanan penyakit di beberapa karsinoma. Untuk mengetahui NLR untuk menilai perkembangan CM dengan cara menganalisisnya. Penelitian bersifat pengamatan tinjauan ke belakang, menggunakan data rekam medis pasien CM di RSUP dr Wahidin Sudirohusodo. Diagnosis ditetapkan oleh peklinik bagian Bedah Onkologi berdasarkan pemeriksaan histopatologis, foto dada, USG perut, *bone scan* dan *CT scan*. Pasien dengan riwayat tindakan bedah sebelumnya, kemoterapi, radioterapi, leukosit >12.000/mm³ dan datanya tidak lengkap dikeluarkan dari penganalisisan. Penyebaran data dianalisis dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Uji *One Way Anova* digunakan untuk mencari hubungan antara NLR dan tahapan CM, jika bermakna maka dilanjutkan dengan analisis *post hoc*. Terdapat 130 sampel, terdiri dari 17 CM tahapan dini, 71 yang ke III dan 42 yang ke IV. Rerata NLR adalah 1,69 pada tahapan dini, 2,04 pada yang ke III dan 2,89 pada yang ke IV. Perbedaan ini bermakna secara statistik ($p < 0,001$). Analisis *post hoc* menunjukkan bahwa perbedaan bermakna terdapat antara tahapan dini dan yang ke IV dan juga antara yang ke III dan IV. Rerata NLR adalah $2,28 \pm 1,02$ di yang nonmetastasis dan $3,36 \pm 1,5$ di yang metastasis dan perbedaan ini bermakna secara statistik ($p < 0,001$). Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan, bahwa angka banding neutrofil/limfosit dapat digunakan untuk menilai perkembangan CM. Namun, perlu diteliti lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar untuk menentukan *cut off point* NLR.

Kata kunci: Karsinoma payudara, angka banding neutrofil limfosit

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara atau *Carcinoma Mammae (CM)* adalah keganasan sel epitel yang membatasi duktus atau lobus payudara. Pada awalnya terdapat bentukan jaringan sel berlebihan (hiperplasia) dengan perkembangan sel yang tidak khas kemudian berlanjut menjadi karsinoma di tempat semula dan memasuki jaringan pendukung (stroma). Karsinoma memerlukan waktu tujuh tahun untuk tumbuh dari satu sel menjadi

masa yang cukup besar untuk dapat teraba (kira-kira berdiameter 1 cm). Di ukuran tersebut sekitar 25% CM sudah mengalami metastase.¹

Angka kematian yang ditimbulkan oleh CM sangat tinggi. Setiap tahun, lebih dari satu juta kasus baru CM didiagnosis di seluruh dunia dan hampir 400.000 orang meninggal akibat penyakit tersebut.¹ Karsinoma payudara juga tercatat sebagai keganasan penyebab kematian kedua bagi perempuan di Amerika Serikat

¹ PPDS Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar. E-mail: ekoprasetyo98@yahoo.co.id

² Bagian Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS RSUP dr Wahidin Sudirohusodo Makassar

setelah karsinoma paru.² Di negara Asia, kejadian CM mencapai 20 orang per 100.000 penduduk.³ Data dari Sistem Informasi Rumah Sakit tahun 2008 menunjukkan CM (18,4%) menempati urutan pertama di pasien rawat inap di seluruh rumah sakit di Indonesia.⁴ Data dari *Global Burden of Cancer*, pada tahun 2009 diperkirakan terdapat sekitar 30.581 kasus CM baru di Indonesia.⁵

Angka banding 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.⁶ Peranan neutrofil dalam perkembangan dan metastasis sel karsinoma terjadi melalui aktivitas interleukin-8 (IL-8) yang dikeluarkan oleh sel karsinoma, yang akan merangsang respons neutrofil dan membantu sel karsinoma memasuki pembuluh darah menuju daerah metastasis.⁷

Telitian 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 sel pembunuh sejati (*natural killer*) dan keberadaan limfokin yang dapat menghancurkan sel tumor.⁸

Penelitian yang dilakukan oleh Azab *et al.*⁹ menunjukkan bahwa pasien CM dengan NLR >3,3 memiliki angka kematian lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan angka banding NLR <1,8.⁹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Han¹⁰ menunjukkan bahwa pasien CM dengan angka banding NLR $\geq 2,5$ memiliki angka harapan hidup lebih rendah dibandingkan dengan yang berangka banding NLR <2,5.¹⁰

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 NLR di pasien CM dengan menganalisisnya. Di samping itu juga untuk mengetahui apakah NLR dapat digunakan untuk menilai perkembangan CM, sehingga dapat digunakan sebagai petanda klinis yang sederhana.

METODE

Penelitian dilakukan dengan rancangan pengamatan tinjauan ke belakang menggunakan data rekam medis pasien CM yang dirawat di Bangsal Sub Bagian Bedah Onkologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar masa waktu antara Januari

2010–Desember 2012. Diagnosis CM ditetapkan oleh peklinik bagian Bedah Onkologi berdasarkan hasil memeriksa secara histopatologis dan atau foto dada, USG perut, *bone scan* serta atau CT-Scan. Mereka yang bersampel dengan riwayat tindakan bedah sebelumnya, kemoterapi, radioterapi, leukositosis (leukosit >12000/mm³), atau tidak terdapat hasil memeriksa darah lengkap dikeluarkan dari kelompok yang akan dianalisis.

Data dikelompokkan berdasarkan tahapan CM dan keberadaan metastasis ke organ. Penentuan tahapan CM oleh peklinik berdasarkan patokan *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).¹¹ Pasien CM berdasarkan tahapan dibagi menjadi: bertahapan: dini, III dan IV. Tahapan dini adalah jika pasien CM berada di tahapan I dan II. Pasien CM yang didiagnosis berdasarkan keberadaan metastasis di organ dibagi menjadi menjadi nonmetastasis dan yang metastasis. Pasien CM nonmetastasis adalah pasien CM yang didiagnosis oleh peklinik sebagai pasien karsinoma payudara tanpa metastasis ke organ tertentu berdasarkan hasil foto dada dan/atau USG, CT scan, serta atau *bone scan*. Diagnosis karsinoma payudara bermetastasis adalah pasien yang ditetapkan oleh peklinik sebagai pengidap CM yang sudah bermetastasis ke organ tertentu berdasarkan hasil foto dada dan/atau USG, CT-scan, serta /atau *bone scan*.

Data dianalisis dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui penyebaran sampel, uji *one way Anova* digunakan untuk menilai perbedaan NLR di CM, dan dianggap bermakna bila didapatkan nilai $p < 0,05$. Jika hasil uji *one way Anova* bermakna, maka dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama masa waktu antara Januari 2010–Desember 2012 didapatkan 130 data pasien CM yang memenuhi patokan kesertaan. Ciri data dapat dilihat di Tabel 1.

Penelitian di Tabel 1 ini menunjukkan bahwa rerata pasien CM (79,2%) memeriksakan payudaranya setelah terjadi penyebaran di kulit, dinding dada, atau di keduanya (T4) dan yang bersangkutan memeriksakan keadaannya setelah penyakit sampai ke tahapan III (54,6%). Data juga menunjukkan bahwa paru menjadi target metastasis ke organ terbanyak di CM. Hal ini dapat terjadi karena sel karsinoma yang meninggalkan daerah payudara dan terbawa oleh aliran darah melewati jantung, menuju pembuluh darah kapiler paru dapat membentuk metastasis ke paru.¹²

Tabel 1. Ciri sampel penelitian

Variabel		Jumlah pasien (n=130)	%
Ukuran tumor	T1	4	3,1
	T2	11	8,5
	T3	12	9,2
	T4	103	79,2
Tahapan	I	3	2,3
	II	14	10,8
	III	71	54,6
	IV	42	32,3
Sebaran organ:	Paru	21	
	Hati	9	
	Tulang	9	
	Otak	3	

Ket: **T1**: ukuran tumor diameter 2 cm atau kurang; **T2**: ukuran tumor diameter antara 2-5 cm; **T3**: ukuran tumor diameter >5 cm; **T4**: ukuran tumor berapa saja, tetapi sudah ada penyebaran ke kulit atau dinding dada atau keduanya, dapat berupa borok, edema atau bengkak, kulit payudara kemerahan atau ada benjolan kecil di kulit di luar tumor utama; tahapan **I**: T1 N0 M0; Tahapan **II**: T0 N1 M0/T1 N1 M0/T2 N0 M0/T2 N1 M0/T3 N0 M0; Tahapan **III**: T0 N2 M0/T1 N2 M0/T2 N2 M0/T3 N1 M0/T2 N2 M0/T4 N0 M0/T4 N1 M0/T4 N2 M0/Tiap T N3 M0; Tahapan **IV**: Tiap T- dan N -M1.¹¹

Tabel 2. Karsinoma payudara berdasarkan tahapannya

Variabel	Tahapan karsinoma payudara			p
	Dini (n=17)	III (n=71)	IV (n=42)	
NLR (Rerata)	1,69	2,04	2,89	* <0,001
Neutrofil (x10 ³ /μL) (Rerata ±SB)	4,23±1,2	4,8±1,6	5,8±1,65	**0,001
Median	4,74	4,58	5,86	
Minimal-maksimal	2,21–6,45	0,87–7,99	2,5–9,21	
Limfosit (x10 ³ /μL) (Rerata±SB)	2,35±0,53	2,22±0,76	1,9±0,6	*0,03

Keterangan:

NLR : Angka banding Neutrofil/Limfosit

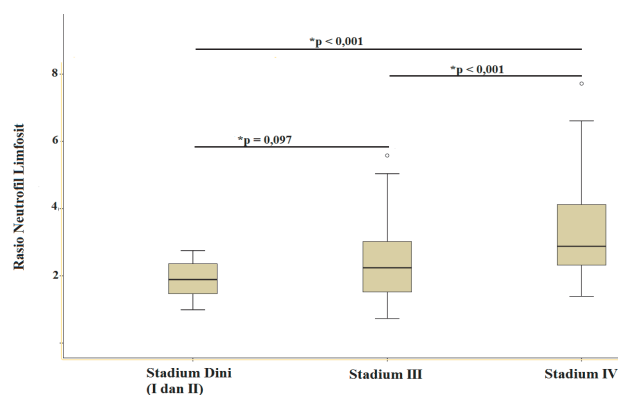
* Uji *one way anova*

SB : Simpang Baku

** Uji *Kruskal-Wallis*

Perbedaan rerata NLR (Tabel 2) CM diuji dengan uji *one way anova* dan perbedaan ini bermakna secara statistik ($p < 0,001$). Analisis lanjutan menggunakan *Post Hoc least significant difference (LSD)* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna (Gambar 1) antara tahapan dini dan IV ($p < 0,001$) dan antara III dan IV ($p < 0,001$) CM. Data NLR yang disajikan di Tabel 2 adalah rerata geometrik yang merupakan transformasi balik dari rerata nilainya untuk NLR tahapan CM.

Perbedaan rerata neutrofil (lihat Tabel 2) di CM diuji menurut *Kruskal-Wallis* dan bermakna secara statistik ($p = 0,001$). Analisis lanjutan menggunakan *Post Hoc Mann-Whitney* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara neutrofil tahapan dini dan yang ke IV ($p = 0,001$) serta yang ke III dan ke IV ($p = 0,004$) di CM. Perbedaan rerata limfosit (lihat Tabel 2) di CM diuji menurut *one way anova* dan bermakna secara statistik ($p < 0,05$).



Gambar 1. Rerata NLR di tahapan CM

Ket : *, *Post Hoc LSD*

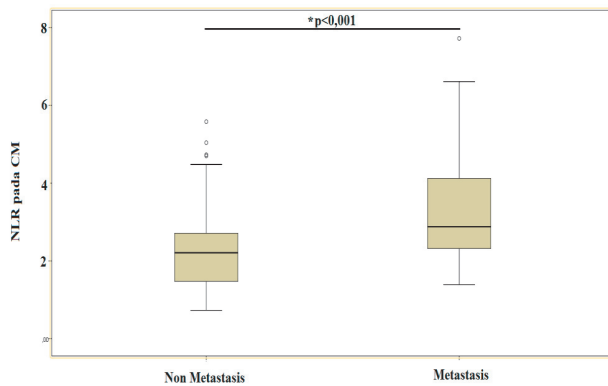
Analisis lanjutan menggunakan *Post Hoc LSD* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara limfosit tahapan dini dan yang ke IV

Tabel 3. Karsinoma payudara berdasarkan metastasis

Variabel		Nonmetastasis (n=88)	Metastasis (n=42)	*p
Karsinoma payudara	NLR (Rerata±SB)	2,28±1,02	3,36±1,5	<0,001
	Neutrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (Rerata±SB)	4,68±1,5	5,8±1,65	<0,001
	Limfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (Rerata±SB)	2,25±0,72	1,91±0,59	0,011

Keterangan:

NLR : Angka banding Neutrofil/Limfosit * Uji T tidak berpasangan
SB : Simpang Baku



Gambar 2. Rerata NLR untuk yang nonmetastasis dan metastasis CM

Ket: *, Uji T tidak berpasangan

($p=0,028$) serta yang ke III dan yang ke IV ($p=0,023$) di CM.

Perbedaan rerata NLR (lihat Tabel 3) di CM metastasis (Gambar 2) diuji menurut T tidak berpasangan dan bermakna secara statistik ($p < 0,001$). Perbedaan rerata neutrofil (lihat Tabel 3) di CM metastasis diuji menurut T tidak berpasangan dan bermakna secara statistik ($p < 0,001$). Perbedaan rerata limfosit (lihat Tabel 3) di CM metastasis diuji menurut T tidak berpasangan dan bermakna secara statistik ($p=0,011$).

Angka banding Neutrofil/Limfosit telah diusulkan sebagai penanda sederhana inflamasi sistemik dan stres di pasien karsinoma dalam kondisi gawat. Penelitian observasional longitudinal prospektif yang dilakukan untuk mencari perubahan neutrofil dan limfosit secara seri pasien bedah tidak terjadwal yang mengalami sepsis menunjukkan ada hubungan antara derajat keparahan secara klinik dan jumlah neutrofil yang meningkat (neutrofilia) dan jumlah limfosit yang menurun (limfopenia).¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Shimada *et al.*⁶ menunjukkan bahwa NLR yang tinggi sebelum pembedahan dapat memperkirakan angka harapan hidup yang rendah di pasien karsinoma lambung.⁶ Mutlu *et al.*¹⁴ pada tahun 2012 menyatakan bahwa

NLR yang tinggi mungkin merupakan akibat dari perjalanan penyakit tumor dan NLR >5 merupakan petunjuk keparahan penyakit di pasien karsinoma paru *Non-small Cell Lung Cancer* (NSCLC). NLR yang tinggi memiliki peranan terhadap angka harapan hidup penderita karsinoma, tetapi bukan merupakan faktor yang berdiri sendiri.¹⁴

Pada penelitian ini didapatkan NLR CM tahapan IV lebih tinggi dibandingkan dengan yang ke III dan yang ke IV lebih tinggi dibandingkan dengan yang dini, perbedaan ini bermakna secara statistik ($p < 0,001$). Pada penelitian ini juga didapatkan NLR CM metastasis lebih tinggi dibandingkan dengan nonmetastasis, dan perbedaan ini bermakna secara statistik ($p < 0,001$). Hasil meneliti ini mendukung kajian yang dilakukan oleh Shimada *et al.*⁶ di pasien karsinoma lambung tahun 2010, yang menunjukkan ada perbedaan NLR yang bermakna antara karsinoma lambung nonmetastasis dan yang metastasis.⁶ Penelitian ini juga mendukung kajian yang dilakukan Mutlu *et al.*¹⁴ di pasien karsinoma paru tahun 2012.¹⁴

Angka banding Neutrofil/Limfosit yang lebih tinggi di CM tahapan IV dibandingkan III dan dini, serta di CM metastasis dibandingkan dengan yang nonmetastasis. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa ada peranan NLR dalam perkembangan sel karsinoma. Angka banding neutrofil limfosit yang lebih tinggi di CM tahapan IV atau metastasis menunjukkan ada peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit (lihat Tabel 2 dan 3). Peningkatan neutrofil terjadi karena sel tumor menghasilkan faktor terlarut seperti *Granulocyte and Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), *Vascular Endothelial Growth factor* (VEGF) dan interleukin-6 yang akan memicu proliferasi dan diferensiasi sel.¹³

Peranan neutrofil dalam perkembangan dan metastasis sel karsinoma terjadi melalui aktivitas dari interleukin-8 (IL-8). Aktivitas IL-8 yang dikeluarkan oleh sel karsinoma akan merangsang respons neutrofil. Neutrofil akan berikatan dengan molekul IL-8 dan akan tertambat di sel endotel pembuluh darah. Hal ini menyebabkan aktivitas neutrofil terjadi yang akan menembus dinding pembuluh darah menuju

daerah matrik ekstrasel karsinoma. Selama proses ini terjadi, neutrofil akan melepaskan enzim protease dan heparanase yang akan menyebabkan hidrolisis dan perubahan daerah matriks ekstra sel timbul. Perubahan daerah matriks ekstra sel ini akan mempermudah sel neutrofil bergerak menuju sel karsinoma. Ketika neutrofil bergerak melalui matriks ekstra sel ini, juga akan membuat saluran antara daerah ekstrasvasi dan jaringan tumor. Saluran ini juga akan mempermudah mobilisasi sel imun menuju sel karsinoma. Respons neutrofil ini juga dapat menyebabkan perpindahan sel karsinoma terjadi melalui matriks ekstra sel, membantu sel karsinoma memasuki pembuluh darah menuju daerah metastasis.⁷

Telitian menunjukkan ada hubungan antara inflamasi yang terjadi di lingkungan tumor mikro dan respons sistemik yang ditimbulkan oleh sel karsinoma. Sel T yang ditemukan di tumor menunjukkan ada respons imun lokal yang bermakna. Penurunan jumlah limfosit menunjukkan keadaan umum dari penurunan sistem imun yang terjadi di beberapa jenis karsinoma dan angka harapan hidup pasien karsinoma dengan limfositopeni berhubungan dengan penurunan fungsi imun.¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh beberapa ahli juga menunjukkan bahwa sel imun memiliki peran yang penting dalam perkembangan tumor. Pasien dengan infiltrasi limfosit di sekeliling sel karsinoma memiliki peramalan penyakit yang baik. Hal tersebut disebabkan ada ketepatan penggunaan sel pembunuh sejati dan limfokin yang dapat menghancurkan sel tumor.⁸ Telitian para ahli juga menunjukkan bahwa dapat terjadi penurunan jumlah limfosit T-Helper yang disebabkan oleh mekanisme, yaitu sel karsinoma menyebabkan kerusakan penyajian antigen terjadi. Sel karsinoma juga akan menghasilkan mediator immunosupresi seperti: IL-10, Nitric Oxide (NO) dan Transforming Growth Factor- β (TGF- β) yang juga akan berperan menurunkan jumlah limfosit.¹³

Keterbatasan penelitian ini adalah sebaran data ukuran tumor yang tidak merata, sehingga tidak dapat dianalisis untuk mendukung telitian ini.

SIMPULAN

Angka banding Neutrofil/Limfosit di pasien CM tahapan IV lebih tinggi dibandingkan dengan yang III dan dini. Perbedaan bermakna secara statistik terjadi antara tahapan IV dengan yang dini, dan yang IV dengan III. Angka banding neutrofil/limfosit di pasien CM metastasis juga lebih tinggi dibandingkan dengan yang nonmetastasis, dan perbedaan ini bermakna

secara statistik. Angka banding neutrofil/limfosit dapat digunakan untuk menilai perkembangan CM, semakin lanjut kondisi karsinoma (tahapan IV atau metastasis) semakin tinggi NLR.

Para peneliti ini berpendapat, bahwa perlu diteliti lebih lanjut dengan menyiapkan jumlah sampel yang lebih besar dan sebaran yang merata, sehingga NLR dapat dianalisis lebih lanjut untuk keperluan penentuan *cut off point*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi: Konsep Klinis Proses Penyakit (Alih bahasa, Brahm U). Jakarta, EGC, 2005; 1303–7.
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2002; 1(52): 23–47.
3. Kamarlis RK. Tampilan imunositokimia HER2/neu pada biopsi aspirasi jarum halus penderita kanker payudara. USU Repository, 2009; 1–95.
4. Gerakan perempuan melawan kanker serviks available at www.depkes.go.id, accessed in 11 Juni 2012.
5. Economist Intelligence Unit. Breakaway: the global burden of cancer-challenges and opportunities available at <http://livestrongblog.org/> accessed in 28 maret 2012.
6. Shimada H *et al*. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. Gastric cancer 2010; 13: 170–6.
7. De Larco JE, Wuertz BRK, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. Clinical cancer research August 2004; 10: 4895–900.
8. Liu H, *et al*. The granulocyte/lymphocyte ratio as an independent predictor of tumour growth, metastasis and progression: its clinical applications. Molecular Medicine Reports 2008; 1: 699–704.
9. Azab B, *et al*. Usefulness of the Neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short and long term mortality in breast cancer patients. Ann surg oncol 2011 available at <http://link.springer.com/article/10.1245/s10434-011-1814-0> accessed in 3 maret 2012.
10. Han A, Noh H, Lee J. Initial neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary breast cancer patients: a simple and useful biomarker as prognostic factor (abstract). Cancer Research, volume 72, issue 24, supplement 3 available at http://cancerress.aacrjournals.org/cgi/content/short/72/24_MeetingAbstracts/P6-07-40?rss=1 accessed in 3 maret 3013
11. Hunt KK, Rob GL, Strom EA, *et al*. Breast Cancer. Springer, Philadelphia, 2008; 1–18.
12. Chamber AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nature Reviews Cancer 2002; August 2: 563–72.
13. Tavares-Murta BM, Murta EFC. Systemic leukocyte alterations in cancer and their relation to prognosis. The Open Cancer Journal, 2008; 2: 53–8.
14. Mutlu H, *et al*. The neutrophil/lymphocyte ratio may be an indicator of advanced disease in patients with non small cell lung cancer. Advance Laboratory Medicine International 2012; 2(4): 142–8.
15. Rashid F, *et al*. A pre-operative elevated neutrophil: lymphocyte ratio does not predict survival from oesophageal cancer resection. World Journal of Surgical Oncology 2010; 8(1): 1–10.