

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN STADIUM KLINIS PASIEN KARSINOMA KOLOREKTAL

Rahmadini Aulia¹, Noza Hilbertina², Endrinaldi³, Zelly Dia Rofinda⁴, Saptino Miro⁵, Henny Mulyani⁶, Elly Usman⁷

¹Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

²Bagian Patologi Anatomi, Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

³Bagian Ilmu Biomedis, Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

⁴Bagian Patologi Klinik, Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

⁵Departemen Bedah Digestif, Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

⁶Bagian Farmakologi Klinik, Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

⁷Bagian Farmakologi Klinik, Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

E-mail: rahmadiniaulia3@gmail.com

INFO ARTIKEL

Riwayat Artikel:

Received :20-08-2026

Revised : 04-09-2026

Accepted :13-09-2026

Keywords: colorectal carcinoma; clinical stage; neutrophil-to-lymphocyte ratio

Kata Kunci: karsinoma kolorektal; rasio neutrofil limfosit; stadium klinis

DOI:10.62335

ABSTRACT

Colorectal carcinoma is one of the malignancies with a substantial global disease burden. Systemic inflammatory responses play an important role in its development and progression. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is an inflammatory parameter obtainable from routine blood testing and may be associated with clinical characteristics of colorectal carcinoma. This study aimed to determine the association between NLR and clinical stage among colorectal carcinoma patients at Dr. M. Djamil Hospital, Padang, in 2022–2023. This analytical observational study used a cross-sectional design. A total of 141 patients were selected using simple random sampling based on predetermined inclusion and exclusion criteria. Data were obtained from medical records, including patient characteristics, the first hematological examination at diagnosis, and clinical stage. Clinical stage was categorized as early (I–II) or advanced (III–IV), while NLR was categorized using a cut-off value of 4.79. Data were analyzed using univariate and bivariate analyses with the chi-square test. Most patients were male (51.00%), aged ≥ 50 years (65.95%), and diagnosed with stage III disease (43.33%). Of 141 patients, 76 (53.90%) had early-stage and 65 (46.10%) had advanced-stage disease. In the

normal-NLR group, 42 patients (29.78%) had early-stage and 24 (17.02%) had advanced-stage disease. In the high-NLR group, 34 (24.11%) had early-stage and 41 (29.08%) had advanced-stage disease. A statistically significant association was found between NLR and clinical stage ($p=0.022$). Therefore, NLR was associated with clinical stage among colorectal carcinoma patients at Dr. M. Djamil Hospital, Padang, in 2022–2023.

ABSTRAK

Karsinoma kolorektal merupakan salah satu keganasan dengan beban penyakit yang tinggi secara global. Respons inflamasi sistemik berperan dalam perkembangan dan progresivitas karsinoma kolorektal. Rasio neutrofil limfosit (RNL) merupakan parameter inflamasi yang dapat diperoleh dari pemeriksaan darah rutin dan berpotensi berhubungan dengan karakteristik klinis karsinoma kolorektal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan RNL dengan stadium klinis pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2022–2023. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan cross-sectional. Sampel penelitian terdiri atas 141 pasien karsinoma kolorektal yang dipilih menggunakan teknik simple random sampling berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Data diperoleh dari rekam medis pasien, meliputi karakteristik pasien, hasil pemeriksaan hematologi pertama saat diagnosis, dan stadium klinis. Stadium klinis dikelompokkan menjadi stadium awal (I–II) dan stadium lanjut (III–IV), sedangkan RNL dikategorikan berdasarkan cut-off 4,79. Analisis data dilakukan secara univariat dan bivariat menggunakan uji chi-square. Sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki (51,00%), berusia ≥ 50 tahun (65,95%), dan berada pada stadium III (43,33%). Dari 141 pasien, 76 pasien (53,90%) berada pada stadium awal dan 65 pasien (46,10%) berada pada stadium lanjut. Pada kelompok RNL normal, 42 pasien (29,78%) berada pada stadium awal dan 24 pasien (17,02%) pada stadium lanjut. Pada kelompok RNL tinggi, 34 pasien (24,11%) berada pada stadium awal dan 41 pasien (29,08%) pada stadium lanjut. Hasil analisis menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara RNL dan stadium klinis karsinoma kolorektal ($p=0,022$). Dengan demikian, terdapat hubungan antara RNL dan stadium klinis pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2022–2023.

PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan yang berasal dari kolon dan rektum dan masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Berdasarkan Global Cancer Statistics 2022, karsinoma kolorektal merupakan kanker dengan jumlah kasus

baru tertinggi ketiga secara global dan menyumbang sekitar 9,6% dari seluruh kasus kanker baru. Karsinoma kolorektal juga merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker, dengan proporsi sekitar 9,3% dari seluruh kematian akibat kanker di dunia. Beban penyakit tersebut menunjukkan pentingnya identifikasi karakteristik klinis dan biologis yang berhubungan dengan perjalanan penyakit karsinoma kolorektal (Bray et al., 2024).

Stadium klinis merupakan salah satu faktor utama yang menentukan tatalaksana dan prognosis pasien karsinoma kolorektal. Sistem tumor-node-metastasis (TNM) digunakan untuk menggambarkan luas penyakit berdasarkan karakteristik tumor primer, keterlibatan kelenjar getah bening regional, dan metastasis jauh. American Joint Committee on Cancer (AJCC) edisi ke-8 memberikan sistem klasifikasi stadium yang menjadi dasar penilaian klinis dan patologis karsinoma kolorektal (Weiser, 2018). Pasien dengan stadium yang lebih lanjut umumnya memiliki beban tumor dan kemungkinan penyebaran penyakit yang lebih besar. Meskipun demikian, karakteristik biologis dan respons inflamasi pasien juga dapat berhubungan dengan perjalanan penyakit.

Inflamasi merupakan salah satu komponen penting dalam lingkungan mikro tumor. Interaksi antara sel tumor dan sel imun dapat memengaruhi proliferasi, angiogenesis, invasi, metastasis, serta kemampuan tumor untuk beradaptasi terhadap lingkungan sekitarnya. Lingkungan mikro tumor karsinoma kolorektal melibatkan berbagai sel imun, termasuk neutrofil, makrofag, natural killer cells, sel dendritik, dan myeloid-derived suppressor cells. Sel-sel tersebut dapat memengaruhi perkembangan tumor melalui pelepasan sitokin, kemokin, dan berbagai mediator lainnya (Liu et al., 2024).

Neutrofil merupakan salah satu komponen utama respons imun innate. Dalam kondisi keganasan, peningkatan neutrofil sistemik dapat mencerminkan adanya respons inflamasi yang berkaitan dengan lingkungan tumor. Neutrofil yang berasosiasi dengan tumor dapat berinteraksi dengan sel kanker dan komponen mikroenvironment tumor serta memengaruhi proses angiogenesis, invasi, dan metastasis. Namun, fungsi neutrofil dalam kanker bersifat kompleks dan bergantung pada fenotipe, lokasi, serta konteks mikroenvironment tumor (Liu et al., 2024). Sebaliknya, limfosit merupakan komponen penting dalam imunitas adaptif dan berperan dalam pengenalan serta eliminasi sel abnormal. Penurunan jumlah limfosit relatif dapat mencerminkan perubahan respons imun antitumor. Kombinasi peningkatan neutrofil dan penurunan relatif limfosit kemudian dapat menghasilkan nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) yang lebih tinggi.

RNL dihitung dengan membagi jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit. Parameter ini menarik karena dapat diperoleh dari pemeriksaan darah rutin, relatif sederhana, dan tidak memerlukan pemeriksaan tambahan yang kompleks. Sejumlah penelitian telah mengevaluasi RNL sebagai biomarker inflamasi pada pasien karsinoma kolorektal. Meta-analisis yang melibatkan 71 penelitian dengan 32.788 pasien menunjukkan bahwa RNL yang lebih tinggi berhubungan dengan luaran klinis yang lebih buruk pada pasien karsinoma kolorektal. Namun, variasi cut-off dan heterogenitas

antarpenelitian menunjukkan bahwa penggunaan RNL masih memerlukan standardisasi lebih lanjut (Templeton et al., 2014).

Selain hubungan dengan prognosis, beberapa penelitian juga mengevaluasi hubungan RNL dengan stadium tumor. Pereira et al. melaporkan bahwa RNL lebih tinggi pada pasien dengan tumor T3-T4 dibandingkan T1-T2, dengan rerata masing-masing 5,8 dan 2,6 ($p < 0,001$). RNL juga cenderung lebih tinggi pada kelompok dengan keterlibatan kelenjar getah bening N1-N2 dibandingkan N0 (Pereira et al., 2021). Penelitian Jia et al. juga menunjukkan adanya perubahan RNL sesuai dengan stadium penyakit, dengan peningkatan RNL terutama pada penyakit stadium lanjut (Jia et al., 2015).

Di Indonesia, beberapa penelitian menunjukkan bahwa karakteristik pasien karsinoma kolorektal juga didominasi oleh kelompok usia yang lebih tua dan proporsi stadium lanjut yang cukup besar. Penelitian Widya Astuti et al. di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek menunjukkan bahwa stadium III merupakan kelompok stadium dengan proporsi terbesar, sedangkan penelitian Sanjaya et al. di RSUD Sanjiwani Gianyar juga menunjukkan proporsi stadium III yang tinggi. Temuan tersebut menunjukkan bahwa pasien karsinoma kolorektal masih cukup sering ditemukan pada stadium yang lebih lanjut ketika datang untuk mendapatkan pelayanan kesehatan. Meskipun RNL telah banyak diteliti sebagai biomarker inflamasi dan prognostik, hubungan antara RNL dan stadium klinis pada populasi pasien karsinoma kolorektal di Indonesia masih perlu diperkuat dengan data dari berbagai pusat pelayanan kesehatan. Data lokal penting karena karakteristik populasi, pola penyakit, akses pelayanan kesehatan, komorbiditas, serta karakteristik pemeriksaan laboratorium dapat berbeda antarwilayah.

RSUP Dr. M. Djamil Padang merupakan salah satu pusat rujukan pelayanan kesehatan di Sumatera Barat. Berdasarkan kebutuhan untuk memperoleh data lokal mengenai hubungan parameter inflamasi sederhana dengan stadium klinis karsinoma kolorektal, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan RNL dengan stadium klinis pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2022–2023. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit dengan stadium klinis pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2022–2023. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai keterkaitan parameter inflamasi sistemik yang sederhana dan mudah diperoleh dengan stadium klinis karsinoma kolorektal serta menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya mengenai biomarker inflamasi pada pasien karsinoma kolorektal.

Karsinoma kolorektal pada umumnya berkembang melalui akumulasi perubahan molekuler yang berlangsung secara bertahap. Proses tersebut dapat melibatkan jalur chromosomal instability, microsatellite instability, maupun mekanisme molekuler lainnya. Perubahan genetik dan epigenetik tersebut menyebabkan gangguan regulasi proliferasi, diferensiasi, apoptosis, dan interaksi sel dengan lingkungan sekitarnya. Perkembangan tumor tidak hanya ditentukan oleh karakteristik intrinsik sel kanker, tetapi juga dipengaruhi oleh interaksi dengan jaringan stroma dan sistem imun. Dengan

demikian, lingkungan mikro tumor menjadi salah satu komponen yang penting dalam memahami hubungan antara kanker dan respons inflamasi sistemik.

Respons inflamasi pada kanker dapat muncul sebagai akibat interaksi antara sel tumor, sel imun, dan mediator inflamasi. Inflamasi kronis dapat mendukung berbagai tahapan karsinogenesis, termasuk proliferasi sel, angiogenesis, invasi jaringan, dan metastasis. Pada kondisi tertentu, tumor dapat memanfaatkan respons inflamasi untuk menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidupnya. Sebaliknya, sistem imun juga memiliki kemampuan untuk mengenali dan mengeliminasi sel yang mengalami transformasi. Keseimbangan antara respons antitumor dan mekanisme immunosupresif tersebut dapat berubah seiring perkembangan penyakit.

Neutrofil dan limfosit merupakan dua komponen yang dapat menggambarkan aspek berbeda dari respons imun tersebut. Neutrofil merupakan bagian dari sistem imun innate dan dapat meningkat sebagai respons terhadap inflamasi. Pada lingkungan tumor, neutrofil dapat menghasilkan berbagai mediator, reactive oxygen species, protease, sitokin, dan faktor angiogenik yang berpotensi memengaruhi jaringan tumor. Tumor-associated neutrophils juga dapat berinteraksi dengan komponen mikroenvironment dan berkontribusi terhadap proses yang berkaitan dengan invasi dan metastasis (Yan et al., 2022). Limfosit, terutama limfosit T, memiliki peran penting dalam respons imun antitumor. Sel T dapat mengenali antigen tumor dan berkontribusi terhadap eliminasi sel yang mengalami transformasi. Oleh karena itu, jumlah limfosit perifer yang rendah dapat menjadi salah satu gambaran adanya penurunan atau perubahan respons imun adaptif terhadap tumor. RNL kemudian menggabungkan kedua komponen tersebut menjadi suatu parameter yang mencerminkan keseimbangan relatif antara inflamasi yang didominasi neutrofil dan respons imun yang berkaitan dengan limfosit.

Penggunaan RNL sebagai biomarker memiliki beberapa kelebihan. Pemeriksaannya berasal dari hitung darah lengkap yang umumnya tersedia dalam pelayanan klinis rutin, sehingga relatif murah dan mudah diperoleh. RNL juga dapat dihitung tanpa memerlukan pemeriksaan jaringan tambahan. Karakteristik tersebut menjadikan RNL menarik untuk diteliti sebagai parameter tambahan dalam menggambarkan kondisi pasien kanker. Meskipun demikian, sifat RNL yang nonspesifik perlu menjadi pertimbangan dalam interpretasi hasil. Nilai RNL dapat dipengaruhi oleh berbagai keadaan selain kanker, termasuk infeksi, inflamasi nonmaligna, stres fisiologis, penggunaan obat tertentu, dan penyakit penyerta.

Dengan mempertimbangkan kelebihan dan keterbatasan tersebut, penelitian mengenai hubungan RNL dengan stadium klinis tetap memiliki relevansi. Hubungan yang ditemukan tidak berarti bahwa RNL secara langsung menentukan stadium anatomis tumor, tetapi dapat menunjukkan adanya keterkaitan antara respons inflamasi sistemik dan karakteristik penyakit yang lebih lanjut. Oleh sebab itu, penelitian berbasis populasi lokal diperlukan untuk mengetahui apakah pola tersebut juga ditemukan pada pasien karsinoma kolorektal yang mendapatkan pelayanan di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan cross-sectional. Penelitian dilakukan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Pengumpulan data dilakukan di Instalasi Rekam Medis dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. M. Djamil Padang pada September 2023 sampai Mei 2024. Populasi penelitian adalah seluruh pasien yang didiagnosis karsinoma kolorektal pada tahun 2022–2023 di bagian Bedah Digestif RSUP Dr. M. Djamil Padang. Sampel merupakan pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi meliputi pasien yang telah didiagnosis karsinoma kolorektal oleh dokter spesialis bedah digestif di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2022–2023, memiliki data rekam medis yang lengkap meliputi identitas, gejala klinis, dan hasil pemeriksaan hematologi, serta memiliki hasil pemeriksaan hematologi pertama saat diagnosis karsinoma kolorektal. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan penyakit penyerta yang secara signifikan memengaruhi sistem imun dan pasien dengan kelainan hematologi. Berdasarkan proses pemilihan sampel menggunakan teknik simple random sampling, diperoleh 141 pasien yang memenuhi kriteria penelitian. Teknik simple random sampling dilakukan dengan memilih anggota populasi secara acak tanpa memperhatikan strata dalam populasi.

Variabel independen dalam penelitian ini adalah rasio neutrofil limfosit, sedangkan variabel dependen adalah stadium klinis karsinoma kolorektal. RNL dihitung dengan membagi jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit berdasarkan hasil pemeriksaan hematologi pertama saat pasien didiagnosis karsinoma kolorektal. Stadium klinis ditentukan berdasarkan sistem klasifikasi TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) edisi ke-8 dan dikelompokkan menjadi stadium awal (stadium I–II) dan stadium lanjut (stadium III–IV). Dalam analisis penelitian, RNL dikategorikan berdasarkan *cut-off* 4,79 menjadi RNL normal dan RNL tinggi. Untuk analisis hubungan dengan stadium klinis, stadium I–II dikategorikan sebagai stadium awal dan stadium III–IV sebagai stadium lanjut.

Data penelitian diperoleh dari rekam medis pasien. Variabel yang dikumpulkan meliputi usia, jenis kelamin, hasil pemeriksaan neutrofil, hasil pemeriksaan limfosit, dan stadium klinis. Pemeriksaan hematologi yang digunakan adalah pemeriksaan pertama saat diagnosis karsinoma kolorektal. Data kemudian melalui proses editing, coding, entry, dan cleaning menggunakan Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Analisis univariat digunakan untuk menggambarkan distribusi frekuensi karakteristik pasien, meliputi usia, jenis kelamin, stadium klinis, serta hasil pemeriksaan neutrofil dan limfosit. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara RNL dan stadium klinis menggunakan uji chi-square. Nilai $p < 0,05$ dianggap menunjukkan hubungan yang bermakna secara statistik.

Penelitian menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien dan telah memperoleh persetujuan etik dari komite etik terkait. Pemilihan pemeriksaan hematologi pertama saat diagnosis dimaksudkan untuk memperoleh nilai RNL yang

paling mendekati kondisi pasien pada saat diagnosis, sebelum perubahan yang mungkin timbul akibat intervensi atau perjalanan terapi. Pendekatan ini juga membantu mengurangi kemungkinan perubahan nilai neutrofil dan limfosit akibat kemoterapi atau intervensi lain setelah diagnosis. Meskipun demikian, karena penelitian menggunakan data sekunder, penelitian tidak dapat mengendalikan seluruh kondisi fisiologis pasien pada saat pemeriksaan dilakukan.

Penggunaan stadium I-II sebagai kelompok stadium awal dan stadium III-IV sebagai kelompok stadium lanjut dilakukan untuk kebutuhan analisis bivariat. Pengelompokan tersebut memungkinkan evaluasi pola hubungan RNL dengan kategori stadium yang lebih sederhana. Stadium klinis tetap ditentukan berdasarkan klasifikasi TNM AJCC edisi ke-8 sebagaimana tercatat dalam rekam medis, sehingga pengelompokan analitik tidak mengubah klasifikasi stadium individual pasien.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian melibatkan 141 pasien karsinoma kolorektal. Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin, usia, dan stadium klinis ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien karsinoma kolorektal

Karakteristik	Frekuensi (n=141)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	72	51,00
Perempuan	69	49,00
Usia (tahun)		
<50	48	34,05
≥50	93	65,95
Stadium klinis		
I	21	14,89
II	55	39,02
III	61	43,33
IV	4	2,87

Sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki, yaitu 72 pasien (51,00%), sedangkan pasien perempuan berjumlah 69 pasien (49,00%). Berdasarkan usia, sebanyak 93 pasien (65,95%) berusia ≥50 tahun dan 48 pasien (34,05%) berusia <50 tahun. Berdasarkan stadium klinis, stadium III merupakan stadium yang paling banyak ditemukan, yaitu 61 pasien (43,33%), diikuti stadium II sebanyak 55 pasien (39,02%), stadium I sebanyak 21 pasien (14,89%), dan stadium IV sebanyak 4 pasien (2,87%). Data tersebut sesuai dengan Tabel 5.1 pada penelitian awal, yang menunjukkan bahwa stadium III merupakan kelompok stadium terbesar.

Proporsi pasien yang lebih besar pada kelompok usia ≥50 tahun sesuai dengan karakteristik umum karsinoma kolorektal yang meningkat seiring pertambahan usia. Akumulasi perubahan genetik dan epigenetik, paparan berbagai faktor risiko, serta

perubahan fungsi sistem imun dapat berkontribusi terhadap meningkatnya risiko keganasan pada usia yang lebih tua. Proporsi laki-laki yang sedikit lebih tinggi dibandingkan perempuan juga ditemukan dalam beberapa penelitian nasional. Adilla et al. pada tahun 2023 melaporkan proporsi pasien laki-laki sebesar 50,8% pada penelitian di RSUD Dr. Pirngadi Medan. Penelitian Kumala et al. pada tahun 2021 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek juga menunjukkan proporsi laki-laki yang lebih tinggi dibandingkan perempuan. Namun, distribusi jenis kelamin dalam penelitian ini relatif seimbang. Oleh karena itu, perbedaan proporsi laki-laki dan perempuan tidak sebaiknya diinterpretasikan sebagai bukti bahwa jenis kelamin merupakan faktor penyebab stadium klinis dalam penelitian ini.

Stadium III merupakan stadium yang paling banyak ditemukan. Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian di Indonesia. Penelitian Widya Astuti et al. pada tahun 2023 melaporkan stadium III sebagai stadium dengan proporsi terbesar pada pasien karsinoma kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, yaitu 16 pasien (41,0%). Sanjaya et al. juga melaporkan stadium III sebagai kelompok terbesar pada pasien yang menjalani kolonoskopi di RSUD Sanjiwani Gianyar, yaitu 34 pasien (44,7%). Dominannya stadium III dapat menggambarkan bahwa sebagian pasien karsinoma kolorektal masih datang untuk mendapatkan pelayanan setelah penyakit mencapai stadium lanjut. Namun, penelitian ini tidak mengumpulkan variabel mengenai keterlambatan diagnosis, lama gejala, status sosial ekonomi, akses pelayanan kesehatan, maupun alasan keterlambatan pemeriksaan. Oleh karena itu, faktor-faktor tersebut tidak dapat dipastikan sebagai penyebab tingginya proporsi stadium III pada penelitian ini.

Dominasi kelompok usia ≥ 50 tahun pada penelitian ini juga sesuai dengan pola epidemiologis karsinoma kolorektal. Seiring pertambahan usia, kemungkinan terjadinya akumulasi perubahan molekuler pada sel epitel kolorektal semakin besar. Selain itu, paparan faktor lingkungan dan gaya hidup dalam jangka panjang dapat berkontribusi terhadap proses karsinogenesis. Walaupun demikian, peningkatan kasus pada usia lebih tua tidak berarti bahwa karsinoma kolorektal hanya merupakan penyakit pada kelompok tersebut. Kasus pada usia lebih muda tetap ditemukan dan dapat berkaitan dengan faktor herediter, predisposisi genetik, penyakit inflamasi usus, maupun faktor gaya hidup.

Distribusi jenis kelamin yang relatif seimbang dalam penelitian ini juga perlu dipertimbangkan ketika membandingkan hasil penelitian dengan penelitian lain. Perbedaan proporsi laki-laki dan perempuan antarpenelitian dapat dipengaruhi oleh karakteristik populasi, jumlah sampel, lokasi pelayanan, serta kriteria pemilihan pasien. Oleh karena itu, temuan bahwa laki-laki sedikit lebih banyak dalam penelitian ini terutama menggambarkan karakteristik sampel dan tidak dapat digunakan untuk menyimpulkan hubungan kausal antara jenis kelamin dan stadium klinis.

Berdasarkan hasil penelitian darah lengkap pada 141 pasien, distribusi jumlah neutrofil dan limfosit berdasarkan nilai rujukan laboratorium disajikan pada tabel 2

Tabel 2. Distribusi hasil pemeriksaan neutrofil dan limfosit

Variabel	Frekuensi (n=141)	Persentase (%)
Neutrofil		
$<1,7 \times 10^3/\text{mm}^3$	1	0,71
$1,7-7,5 \times 10^3/\text{mm}^3$	28	39,01
$>7,5 \times 10^3/\text{mm}^3$	85	60,28
Limfosit		
$<1 \times 10^3/\text{mm}^3$	33	23,41
$1-3,5 \times 10^3/\text{mm}^3$	87	61,70
$>3,5 \times 10^3/\text{mm}^3$	21	14,89

Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa kategori neutrofil yang paling banyak ditemukan adalah $>7,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, yaitu 85 pasien (60,28%). Sementara itu, kategori limfosit yang paling banyak ditemukan adalah $1-3,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, yaitu 87 pasien (61,70%). Peningkatan neutrofil pada pasien dengan keganasan dapat berkaitan dengan respons inflamasi sistemik yang menyertai keberadaan tumor. Lingkungan mikro tumor karsinoma kolorektal melibatkan berbagai sel innate immune, termasuk neutrofil, yang dapat berinteraksi dengan sel tumor dan komponen stromal melalui berbagai mediator. Neutrofil dalam lingkungan tumor dapat berkontribusi terhadap angiogenesis, invasi, dan metastasis, meskipun fungsi tersebut bersifat kompleks dan bergantung pada konteks mikroenvironment tumor (Liu et al., 2024)

Di sisi lain, limfosit merupakan komponen penting imunitas adaptif. Perubahan jumlah limfosit perifer pada pasien kanker dapat mencerminkan perubahan respons imun terhadap tumor. Kombinasi peningkatan neutrofil dan perubahan jumlah limfosit kemudian dapat menghasilkan peningkatan RNL. Temuan ini memberikan dasar biologis untuk menggunakan RNL sebagai indikator inflamasi sistemik. Namun, pemeriksaan neutrofil dan limfosit secara individual tidak dapat digunakan untuk menentukan stadium karsinoma kolorektal. Hubungan dengan stadium dalam penelitian ini dinilai melalui RNL sebagai rasio kedua komponen tersebut, yang disajikan dalam tabel 3.

Tingginya proporsi pasien dengan neutrofil $>7,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ memberikan gambaran bahwa respons inflamasi sistemik cukup menonjol dalam populasi penelitian. Neutrofil dapat mengalami peningkatan sebagai respons terhadap mediator yang dihasilkan oleh tumor maupun jaringan di sekitarnya. Tumor-associated neutrophils dapat menghasilkan reactive oxygen species, protease, kemokin, dan faktor pertumbuhan yang berpotensi memengaruhi lingkungan tumor. Salah satu mekanisme yang telah dibahas adalah keterlibatan faktor angiogenik, termasuk vascular endothelial growth factor, yang dapat mendukung pembentukan pembuluh darah baru pada jaringan tumor (Yan et al., 2022). Namun, peningkatan neutrofil tidak bersifat spesifik terhadap keganasan. Neutrofil dapat meningkat pada infeksi akut, inflamasi, stres fisiologis, kerusakan jaringan, penggunaan kortikosteroid, dan kondisi lainnya. Oleh karena itu, hasil pemeriksaan neutrofil dalam penelitian ini lebih tepat dipandang

sebagai bagian dari gambaran inflamasi sistemik dan bukan sebagai biomarker spesifik karsinoma kolorektal.

Pada penelitian ini, kelompok limfosit terbanyak berada dalam rentang normal. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa peningkatan RNL pada sebagian pasien tidak selalu disebabkan oleh limfopenia yang berat, tetapi dapat terjadi karena kombinasi perubahan relatif jumlah neutrofil dan limfosit. RNL sebagai rasio memiliki kelebihan karena dapat menangkap keseimbangan kedua komponen tersebut dibandingkan hanya menggunakan salah satu parameter. Secara biologis, limfosit memiliki peran penting dalam immune surveillance terhadap sel tumor. Limfosit T dapat mengenali antigen tumor dan berkontribusi terhadap eliminasi sel yang mengalami transformasi. Namun, tumor yang telah berkembang dapat membentuk lingkungan imun yang menekan respons antitumor melalui berbagai mekanisme. Kondisi tersebut dapat mengurangi efektivitas respons limfosit dan berkontribusi terhadap perkembangan tumor. Oleh karena itu, perubahan jumlah limfosit perifer dapat memberikan informasi tambahan mengenai status imun pasien.

Tabel 3. Hubungan rasio neutrofil limfosit dengan stadium klinis karsinoma kolorektal

RNL	Stadium awal n (%)	Stadium lanjut n (%)	Total n (%)	p
≤4,79	42 (29,78)	24 (17,02)	66 (46,80)	0,022
>4,79	34 (24,11)	41 (29,08)	75 (53,20)	
Total	76 (53,90)	65 (46,10)	141 (100)	

Berdasarkan Tabel 3, terdapat hubungan yang bermakna antara RNL dan stadium klinis karsinoma kolorektal ($p=0,022$). Pada kelompok RNL $\leq 4,79$, terdapat 42 pasien (29,78%) dengan stadium awal dan 24 pasien (17,02%) dengan stadium lanjut. Sebaliknya, pada kelompok RNL $> 4,79$ terdapat 34 pasien (24,11%) dengan stadium awal dan 41 pasien (29,08%) dengan stadium lanjut. Dengan demikian, proporsi pasien stadium lanjut lebih besar pada kelompok dengan RNL $> 4,79$. Temuan tersebut menunjukkan adanya pola hubungan antara peningkatan RNL dan stadium klinis yang lebih lanjut. Pada kelompok RNL $\leq 4,79$, 42 dari 66 pasien berada pada stadium awal, sedangkan pada kelompok RNL $> 4,79$, 41 dari 75 pasien berada pada stadium lanjut. Hasil uji chi-square menunjukkan bahwa perbedaan distribusi tersebut bermakna secara statistik.

Hasil penelitian ini konsisten dengan penelitian Pereira et al. yang mengevaluasi hubungan RNL dengan stadium tumor pada pasien karsinoma kolorektal. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa RNL secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan tumor T3-T4 dibandingkan T1-T2, dengan rerata 5,8 dibandingkan 2,6 ($p<0,001$). RNL juga lebih tinggi pada kelompok N1-N2 dibandingkan N0, meskipun perbedaannya tidak mencapai signifikansi statistik (Pereira et al., 2021). Temuan tersebut mendukung

kemungkinan bahwa respons inflamasi sistemik yang tercermin melalui RNL berkaitan dengan karakteristik penyakit yang lebih lanjut.

Jia et al. juga melaporkan adanya perubahan RNL sesuai dengan stadium karsinoma kolorektal. Dalam penelitian tersebut, RNL menunjukkan peningkatan pada perjalanan penyakit dan peningkatan yang bermakna terutama pada kelompok dengan metastasis jauh. Temuan tersebut memberikan dasar bahwa RNL dapat berubah seiring dengan perkembangan karakteristik tumor, meskipun nilai RNL dan cut-off yang digunakan tidak selalu sama antarpelitian (Jia et al., 2015). Variasi *cut-off* RNL merupakan salah satu aspek penting dalam interpretasi penelitian ini. Penelitian-penelitian sebelumnya menggunakan berbagai nilai cut-off, tergantung pada populasi, tujuan penelitian, karakteristik penyakit, serta metode statistik yang digunakan. Oleh karena itu, *cut-off* 4,79 dalam penelitian ini digunakan sebagai dasar kategorisasi pada populasi penelitian dan tidak dapat dianggap sebagai nilai universal untuk seluruh pasien karsinoma kolorektal.

Penelitian mengenai RNL pada karsinoma kolorektal juga banyak berfokus pada prognosis. Meta-analisis yang mencakup 71 penelitian dan 32.788 pasien menunjukkan bahwa RNL yang lebih tinggi berhubungan dengan luaran klinis yang lebih buruk. Setelah memperhitungkan potensi publication bias, estimasi efek pada analisis multivariat tetap menunjukkan hubungan antara RNL tinggi dan *overall survival* yang lebih buruk. Namun, penelitian tersebut juga menekankan perlunya standardisasi dan penelitian prospektif sebelum RNL dapat digunakan sebagai prediktor independen secara luas (Templeton et al., 2014).

Song et al. dalam penelitian terhadap 1.744 pasien karsinoma kolorektal juga menunjukkan bahwa RNL merupakan salah satu parameter inflamasi yang memiliki nilai prognostik dan dapat memberikan informasi tambahan terhadap sistem staging TNM. Temuan tersebut mendukung konsep bahwa respons inflamasi sistemik dapat memberikan informasi biologis tambahan di luar klasifikasi anatomi tumor (Song et al., 2017).

Secara biologis, hubungan antara RNL dan stadium klinis dapat dipahami melalui interaksi antara inflamasi sistemik dan mikroenvironment tumor. Neutrofil dapat berperan dalam lingkungan tumor melalui berbagai mekanisme, termasuk pelepasan mediator inflamasi dan faktor yang memengaruhi angiogenesis serta migrasi sel tumor. Pada saat yang sama, limfosit memiliki fungsi penting dalam imunitas antitumor. Dengan demikian, peningkatan rasio neutrofil terhadap limfosit dapat mencerminkan keadaan inflamasi sistemik yang lebih dominan dibandingkan respons imun adaptif.

Liu et al. menjelaskan bahwa sel-sel innate immune dalam mikroenvironment karsinoma kolorektal berperan dalam inisiasi dan perkembangan tumor melalui berbagai sitokin, kemokin, dan mediator lainnya. Neutrofil merupakan salah satu komponen penting dalam proses tersebut. Namun, hubungan antara sel imun dan perkembangan tumor tidak bersifat linear dan dapat dipengaruhi oleh fenotipe serta lokasi sel imun dalam mikroenvironment tumor (Liu et al., 2024). Interpretasi tersebut penting karena RNL merupakan biomarker yang relatif sederhana tetapi bersifat nonspesifik.

Peningkatan RNL tidak hanya dapat dipengaruhi oleh kanker, tetapi juga oleh infeksi, inflamasi sistemik, kondisi komorbid, obat-obatan, stres fisiologis, dan faktor lainnya. Dalam penelitian ini telah dilakukan eksklusi terhadap penyakit penyerta yang secara signifikan memengaruhi sistem imun dan kelainan hematologi, tetapi tidak seluruh faktor yang dapat memengaruhi RNL dapat dikendalikan melalui desain penelitian.

Selain itu, RNL tidak dapat menggantikan sistem staging TNM. Stadium klinis karsinoma kolorektal tetap ditentukan berdasarkan karakteristik anatomis tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, dan metastasis sesuai sistem staging yang berlaku. RNL lebih tepat dipertimbangkan sebagai parameter tambahan yang menggambarkan respons inflamasi sistemik pasien. Secara klinis, RNL memiliki keunggulan berupa kemudahan pemeriksaan karena dapat dihitung dari pemeriksaan darah rutin. Hal ini membuat RNL menarik sebagai biomarker tambahan terutama pada fasilitas pelayanan kesehatan yang memiliki keterbatasan sumber daya. Namun, hasil penelitian ini belum cukup untuk merekomendasikan RNL sebagai alat penentu stadium secara mandiri.

Penelitian selanjutnya diperlukan untuk mengevaluasi hubungan RNL dengan parameter klinis dan patologis yang lebih spesifik, termasuk ukuran dan kedalaman invasi tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, metastasis jauh, serta luaran jangka panjang. Penelitian prospektif dengan ukuran sampel yang lebih besar dan pengendalian faktor perancu juga diperlukan untuk menentukan nilai klinis RNL secara lebih kuat.

Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa RNL memiliki pola distribusi yang berbeda antara kelompok stadium awal dan stadium lanjut. Pada kelompok RNL $\leq 4,79$, mayoritas pasien berada pada stadium awal, sedangkan pada kelompok RNL $> 4,79$, proporsi pasien stadium lanjut lebih besar. Pola tersebut tidak hanya menunjukkan adanya perbedaan distribusi secara statistik, tetapi juga mendukung hipotesis biologis bahwa inflamasi sistemik dapat berjalan seiring dengan progresivitas penyakit. Walaupun demikian, hubungan yang ditemukan tidak dapat diinterpretasikan sebagai hubungan sebab-akibat. Desain cross-sectional hanya memungkinkan pengamatan hubungan antara nilai RNL dan stadium klinis pada periode yang sama. Penelitian ini tidak dapat menentukan apakah peningkatan RNL mendahului progresivitas tumor, merupakan konsekuensi dari beban tumor yang lebih tinggi, atau merupakan hasil interaksi keduanya. Hal tersebut menjadi pertimbangan penting ketika hasil penelitian diterapkan dalam konteks klinis.

Nilai *cut-off* 4,79 yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari karakteristik populasi penelitian. Oleh karena itu, penggunaannya pada populasi lain perlu dilakukan dengan hati-hati. Perbedaan karakteristik pasien, metode pemeriksaan hematologi, kondisi klinis, distribusi stadium, serta prevalensi infeksi atau penyakit penyerta dapat menyebabkan nilai optimal RNL berbeda. Heterogenitas *cut-off* dalam berbagai penelitian RNL pada kanker juga menjadi salah satu alasan mengapa parameter ini belum dapat digunakan sebagai penentu stadium secara mandiri.

Temuan penelitian ini juga memiliki implikasi terhadap kemungkinan penggunaan biomarker inflamasi sederhana sebagai informasi tambahan dalam pelayanan klinis. Pemeriksaan darah lengkap merupakan pemeriksaan yang relatif rutin

pada pasien yang menjalani evaluasi keganasan. Apabila hubungan RNL dengan karakteristik penyakit dapat dikonfirmasi dalam penelitian dengan desain yang lebih kuat, RNL berpotensi memberikan informasi tambahan yang mudah diperoleh tanpa pemeriksaan khusus. Namun, penggunaannya tetap harus dikombinasikan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan radiologis, pemeriksaan histopatologi, dan sistem staging TNM.

Keterbatasan lain yang perlu diperhatikan adalah penggunaan data sekunder. Kelengkapan dan kualitas informasi bergantung pada dokumentasi rekam medis. Variabel tertentu yang secara teoritis dapat memengaruhi RNL, seperti status infeksi akut, penggunaan kortikosteroid, status nutrisi, kondisi inflamasi lain, kebiasaan merokok, serta beberapa komorbiditas, tidak seluruhnya tersedia atau dapat dianalisis dalam penelitian ini. Walaupun kriteria eksklusi telah digunakan untuk mengurangi pengaruh kondisi yang secara signifikan memengaruhi sistem imun dan kelainan hematologi, residual confounding tetap mungkin terjadi. Penelitian lanjutan dengan desain kohort dan periode follow-up yang memadai diperlukan untuk mengevaluasi apakah RNL pada saat diagnosis juga berhubungan dengan luaran jangka panjang.

Keterbatasan tersebut tidak menghilangkan nilai temuan penelitian, tetapi menentukan bagaimana hasilnya harus diinterpretasikan. RNL dalam penelitian ini lebih tepat dipandang sebagai parameter inflamasi tambahan yang berkaitan dengan stadium klinis, bukan sebagai biomarker diagnostik atau staging definitif. Pendekatan tersebut konsisten dengan prinsip bahwa biomarker sederhana sebaiknya digunakan untuk melengkapi, bukan menggantikan, evaluasi klinis dan patologis yang telah menjadi standar.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna antara rasio neutrofil limfosit dan stadium klinis pasien karsinoma kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2022–2023 ($p=0,022$). Pasien dengan RNL $>4,79$ memiliki proporsi stadium lanjut yang lebih besar dibandingkan pasien dengan RNL $\leq 4,79$. Sebagian besar pasien penelitian berjenis kelamin laki-laki, berusia ≥ 50 tahun, dan berada pada stadium III. Hasil penelitian menunjukkan bahwa RNL berpotensi menjadi parameter tambahan yang menggambarkan respons inflamasi sistemik pada pasien karsinoma kolorektal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada Ibu Dr. dr. Noza Hilbertina, M. Biomed, SpPA. Subsp. D.H.B (K) dan Bapak Dr. Enrinaldi, MS atas bimbingan dan dukungan yang luar biasa selama pelaksanaan penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan yang berkaitan dengan penelitian dan penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Adilla A, Eka Mustika S. Hubungan usia dan jenis kelamin terhadap kejadian kanker kolorektal. *J Kedokt STM (Sains dan Teknol Med)*. 2023;6(1):53–59.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263.
- Clearesta KE, Mambu T, Tjandra F, Langi FG. Hubungan antara Tumor-Infiltrating Lymphocytes dengan Stadium dan Derajat Diferensiasi Adenokarsinoma Kolorektal. *Medical Scope Journal*. 2023;6(1):99–105. doi:10.35790/msj.v6i1.48480.
- Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms and consequences. *Immunity*. 2019;51(1):27–41.
- Jia J, Zheng X, Chen Y, Wang L, Lin L, Ye X, Chen Y, Chen D, Dettke M. Stage-dependent changes of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Tumour Biol*. 2015;36(12):9319–9325.
- Kumala I, Purnanto E, Mustofa FL, Saputra AL. Hubungan usia, jenis kelamin, dan kadar trigliserida serum dengan kejadian karsinoma kolorektal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2016–2018. *J Med Malahayati*. 2021;4(3):180–187.
- Liu W, Kuang T, Liu L, Deng W. The role of innate immune cells in the colorectal cancer tumor microenvironment and advances in anti-tumor therapy research. *Front Immunol*. 2024;15:1407449.
- Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Dieste AP, Cerrada E, Yoldi MJR. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1).
- Pereira C, Mohan J, Gururaj S, Chandrashekhara P. Predictive ability of neutrophil-lymphocyte ratio in determining tumor staging in colorectal cancer. *Cureus*. 2021;13(10):e19025.
- Sanjaya IWB, Lestarini A, Dwi M, Bharata Y. Karakteristik klinis pada pasien kanker kolorektal yang menjalani kolonoskopi di RSUD Sanjiwani Gianyar tahun 2019–2020. *Aesculapius Med J*. 2023;3(1):43–48.
- Song Y, Yang Y, Gao P, Chen X, Yu D, Xu Y, Zhao J, Wang Z. The preoperative neutrophil to lymphocyte ratio is a superior indicator of prognosis compared with other inflammatory biomarkers in resectable colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1–8.
- Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124.
- Weiser MR. AJCC 8th Edition: colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1454–1455.
- Widya Astuti GAE, Siswandi A, Wulandari M, Kumala I. Karakteristik pasien kanker kolorektal stadium I–IV di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek. *J Ilmu Kedokt dan Kesehat*. 2023;10(7):2360–2374.
- Yan M, Zheng M, Niu R, Yang X, Tian S, Fan L, et al. Roles of tumor-associated neutrophils in tumor metastasis and its clinical applications. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:1087595.
- Zannah SJ, Murti IS, Sulistiawati S. Hubungan usia dengan stadium saat diagnosis penderita kanker kolorektal di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *J Sains dan Kesehat*. 2021;3(5):701–705.

Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:1–46.