

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit mengancam jiwa yang timbul akibat peningkatan dan pertumbuhan sel abnormal di dalam tubuh. *World Health Organization (WHO)* menyebutkan bahwa kanker telah menyebabkan sekitar 9,6 juta kematian pada tahun 2018. Banyak jenis kanker, termasuk kanker lambung, paru-paru, hati, esophagus, payudara, dan menjadikan kanker sebagai penyebab kematian kedua di dunia (Majid & Ariyanti, 2020). Kanker kolorektal merupakan jenis kanker paling sering ditemui dan salah satu penyebab kanker di Amerika Serikat. Pada tahun 2014, kasus kanker usus besar sebesar 96.830 kasus dan 40.000 kasus kanker rektal (*American Cancer Society, 2019*). Menurut laporan Globocan, kanker paling umum kelima pada pria dan wanita di Asia Tenggara adalah kanker kolorektal (Globocan, 2018). Deteksi dini dan pengobatan yang lebih baik sukses menurunkan angka kematian sejak 1980-an dan saat ini kasus kanker kolorektal sekitar 1,2 juta kasus baru, dengan 600.000 kematian setiap tahun (Handayani, 2021).

Di Indonesia, kanker kolorektal menduduki urutan keempat di antara semua jenis kelamin, urutan kedua di antara pria, dan urutan keempat di kalangan wanita setelah kanker servik. Kanker kolorektal di Indonesia dinilai masih sangat tinggi dan lebih banyak terjadi pada usia produktif (Kemenkes, 2020). Semenjak dua puluh tahun terakhir, angka kematian

kanker kolorektal telah berkurang karena kemajuan penanganan kanker kolorektal (Putri *et al.*, 2022). Pada tahun 2020, Indonesia memiliki jumlah kasus kanker kolorektal baru sebanyak 33.427 kasus. Dari jumlah kasus tersebut, kanker kolorektal menyebabkan kematian sebanyak 17.786 jiwa (Globocan, 2020).

Salah satu jenis kanker kolorektal yang sering didapatkan yaitu adenokarsinoma kolorektal. Adenokarsinoma kolorektal adalah tumor ganas epitel kolon dan/atau rektum yang menunjukkan diferensiasi kelenjar atau musinosa, dimana sel kanker menginfiltrasi mukosa muskularis. Sekitar 90% dari seluruh kanker kolorektal adalah adenokarsinoma. Pada tahun 2020, diperkirakan lebih dari 1,9 juta kasus baru kanker kolorektal dan lebih dari 930.000 kematian akibat kanker kolorektal terjadi di seluruh dunia (WHO, 2023). Dengan demikian, sekitar 1,7 juta pasien menderita kanker kolorektal berjenis adenokarsinoma.

Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa *Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)* sebagai *biomarker* yang mungkin memainkan peran potensial dalam memprediksi kesintasan pasien kanker kolorektal secara sederhana, murah, dan mudah diakses. Beberapa publikasi menyebutkan bahwa pada berbagai jenis kanker *visceral* berperan *NLR* sebagai prediktor yang berharga terhadap risiko komplikasi paska operasi, kekambuhan, dan kelangsungan hidup jangka panjang. Kelainan tertentu dalam jumlah sel darah perifer, seperti limfopenia, neutropenia, dan trombositosis, secara klasik terkait dengan respon inflamasi sistemik dan perkembangan sel kanker. Pada

penelitian lain menyebutkan bahwa *NLR* dikonfirmasi sebagai *biomarker* prognosis yang mudah tersedia pada pasien kanker kolorektal, meskipun ada keterbatasan dari beberapa penelitian yang sebelumnya. Pada penelitian ini mengkonfirmasi bahwa *NLR* tinggi dikaitkan dengan *outcome* pasien yang buruk baik dalam hal kelangsungan hidup secara keseluruhan (Naszai *et al.*, 2021). Pada kasus kanker kolorektal *Carcinoembryonic Antigen (CEA)* dengan *NLR* terdapat korelasi kuat. Peningkatan *NLR* biasanya disertai dengan peningkatan *CEA* (Widhyasih *et al.*, 2019). Namun, pada penelitian lain menyebutkan bahwa pada tumor kolon dan rektal, terdapat hubungan positif yang lemah namun signifikan secara statistik antara *CEA*, *Lactate dehydrogenase (LDH)* dan *NLR* (Celik & Yılmaz, 2016). Ketika pasien kanker kolorektal memiliki kadar *NLR* yang tinggi ($NLR \geq 2.06$), Mereka akan menunjukkan infiltrasi tumor yang lebih dalam, tingkat *CEA* yang lebih tinggi, diameter tumor yang lebih besar, diferensiasi tumor yang buruk, dan gejala klinis patologis (Han *et al.*, 2017).

Pada penelitian oleh Mandaliya *et al*, 2019, menunjukkan korelasi yang signifikan antara faktor-faktor berikut dengan kesintasan hidup: *NLR*, *lymphocyte to monocyte ratio (LMR)*, *platelet to lymphocyte ratio (PLR)* dan *advanced lung cancer inflammation index (ALI)*. Paska pengobatan siklus pertama, hanya *NLR* dan *ALI* yang menunjukkan hubungan dengan kesintasan hidup dibandingkan dengan *PLR* dan *LMR*. *NLR* yang lebih tinggi saat diagnosis adalah faktor prognostik negatif untuk kesintasan hidup pada *non-small cell lung cancer (NSCLC)* stadium IV. Selain itu, pengobatan paska

siklus pertama, *NLR* tinggi memprediksi kesintasan hidup yang buruk pada kelompok pasien ini. *NLR* tinggi dan *PLR* tinggi sebelum terapi memiliki kesintasan hidup yang lebih pendek dibandingkan dengan *NLR* rendah dan *PLR*. *LMR* tinggi sebelum terapi memiliki kesintasan hidup lama dibandingkan dengan *LMR* rendah sebelum terapi. Peningkatan *NLR* paska perawatan siklus pertama berkorelasi dengan kesintasan hidup yang lebih pendek (Mandaliya *et al.*, 2019).

Penelitian ini ingin meneliti terkait hubungan kadar *NLR* sebelum terapi sebagai penanda kesintasan pada pasien kanker kolorektal di RSUD Dr. Moewardi. RSUD Dr. Moewardi adalah rumah sakit rujukan Tipe A di Jawa Tengah dan salah satu rumah sakit regional yang menangani kanker kolorektal. Pada tahun 2011, RSUD Dr Moewardi terdapat 35 pasien kanker usus besar, dengan 65,7% laki-laki dan 34,3% perempuan. (Nikijuluw *et al.*, 2018).

Dalam beberapa dekade terakhir, penyakit degeneratif, seperti kanker semakin meningkat. Hal ini ditunjukkan dengan peningkatan angka kematian akibat kanker, salah satunya kanker kolorektal. Saat ini, penelitian di Indonesia terkait penggunaan *biomarker NLR* sebelum terapi sebagai penanda kesintasan pasien kanker kolorektal belum banyak ditemukan. Selain itu, di Indonesia diperlukan suatu *biomarker* kesintasan pasien kanker kolorektal yang praktis, murah, dan cukup akurat untuk digunakan. Mekanisme yang mendasari hubungan *NLR* tinggi dan hasil buruk pasien kanker masih kurang begitu dipahami. Salah satu mekanisme potensial yang mungkin mendasari

dampak prognostik *NLR*, yaitu hubungan *NLR* tinggi dengan peradangan (Templeton *et al.*, 2014). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa peningkatan *NLR* paska perawatan siklus pertama berkorelasi dengan kesintasan hidup yang lebih pendek pada pasien kanker kolorektal (Mandaliya *et al.*, 2019). *NLR* merupakan pemeriksaan yang terbilang cukup mudah dilakukan dibandingkan dengan biomarker kanker kolorektal lain. *NLR* dapat ditemukan hanya dengan melakukan pemeriksaan darah lengkap lalu melihat dari hitung jenis leukosit. Selain itu, pemeriksaan darah lengkap tergolong murah dan dapat dilakukan dari mayoritas kalangan fasilitas kesehatan. Oleh karena itu, peneliti ingin meneliti hubungan kadar *NLR* sebelum terapi sebagai penanda kesintasan pada pasien kanker kolorektal jenis adenokarsinoma di RSUD Dr. Moewardi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui lebih lanjut hubungan kadar *NLR* sebelum terapi sebagai penanda kesintasan pada pasien kanker kolorektal dengan memberikan informasi lebih lanjut terkait perkembangan prognosis yang berkaitan dengan kadar *NLR* pada pasien kanker kolorektal jenis adenokarsinoma. Dengan demikian, keputusan medis lebih mudah ditegakkan dengan memperkirakan kesintasan pasien kanker kolorektal agar mendapatkan pilihan pasien yang tepat, kesintasan baik, dan terapi yang optimal.

Kanker kolorektal memiliki beberapa faktor risiko, salah satunya diet tinggi lemak, rendah serat. Menurut ajaran Islam, umat Islam diharuskan untuk mengonsumsi makanan yang halal dan baik. Halal saja tidak cukup,

tetapi makanan tersebut harus bermanfaat bagi kesehatan dan tidak membawa bahaya atau mudharat (thayyib).

Allah Swt. berfirman:

الشَّيْطَانُ خُطُوتٍ تَتَّبِعُوا وَلَا تَطِيبُوا حَلَالًا الْأَرْضِ فِي مِمَّا كَلُوا النَّاسُ يَا أَيُّهَا
مُبِينٌ عَدُوٌّ لَكُمْ إِنَّهُ

تَعْلَمُونَ لَا مَا اللَّهُ عَلَى تَقُولُوا وَأَنْ وَالْفَحْشَاءِ بِالسُّوءِ يَأْمُرُكُمْ إِنَّمَا

Artinya: Hai sekalian manusia, makanlah yang halal lagi baik dari apa yang terdapat di bumi, dan janganlah kalian mengikuti langkah-langkah setan; karena sesungguhnya setan itu adalah musuh yang nyata bagi kalian. Sesungguhnya setan itu hanya menyuruh kalian berbuat jahat dan keji, dan mengatakan terhadap Allah apa yang tidak kalian ketahui. (QS. Al Baqarah: [168-169](#)).

Mufasir Ibnu Katsir menjelaskan bahwa Allah Swt. adalah pemelihara seluruh makhluk. Allah Swt. memberikan karunia kepada mereka dan membolehkan memakan apa saja di bumi selagi halal dan baik bagi mereka serta tidak merugikan tubuh dan pikiran mereka. Allah melarang mereka mengikuti jejak setan seperti di masa jahiliyah. Mengonsumsi daging olahan dalam jumlah besar (ditemukan pada sosis, *hot dog*, dan berbagai hidangan daging) dan daging merah (ditemukan pada babi, domba, sapi, dan hati) meningkatkan risiko kanker kolorektal. Memasak dengan suhu tinggi melepaskan bahan kimia yang dapat meningkatkan risiko terkena kanker. Selain itu, kadar vitamin D yang rendah dalam darah dapat meningkatkan

risiko kanker usus besar (American Cancer Society, 2022). Oleh karena itu, Allah Swt. menyuruh kita makan makanan yang tidak hanya halal tetapi juga thayyib. Makanan halalan thayyiban artinya makanan yang enak dan nikmat, tidak terikat dengan hal-hal yang dilarang dan tentunya harus menyehatkan. Hidup lebih berkah ketika kita mengkonsumsi makanan halalan thayyiban dan mendapatkannya dengan cara yang halal juga.

Dengan bertambahnya usia, tubuh kita akan mengalami banyak perubahan, termasuk penurunan fungsi tubuh, kehilangan keseimbangan, dan penyakit. Ilmuan Stanhope dan Lancaster berpendapat bahwa penuaan menyebabkan penurunan berbagai fungsi biologi pada manusia. Menurut firman Allah SWT, penurunan ini menjadikan lansia berhubungan dengan kemunduran kesehatan:

وَمَنْ نُّعَمِّرْهُ نُنَكِّسْهُ فِي الْخَلْقِ أَفَلَا يَعْقِلُونَ

Artinya:

“Dan barang siapa yang kami panjangkan umurnya niscaya kami kembalikan dia kepada kejadian(nya). Maka apakah mereka tidak memikirkan?” (QS. Yasin (36):68).

Menurut ayat ini, kemampuan fisik, mental, dan menghafal manusia berangsur-angsur menurun seiring bertambahnya usia. Oleh karena itu, hendaknya kita memanfaatkan kesempatan ini sebaik-baiknya untuk beribadah kepada Allah SWT (Kharisman AU., 2015).

Menjaga tubuh agar tetap sehat adalah hal yang sangat penting dalam agama Islam. Sakit membuat seseorang tidak dapat melakukan semua tugas dan kewajibannya dengan maksimal. Sakit dan sehat adalah takdir, tetapi tetap penting untuk menjaga kesehatan dan mengobati diri saat sakit, sesuai dengan Hadits Riwayat Muslim bahwa Nabi Muhammad Saw. bersabda:

“Setiap penyakit ada obatnya, jika obat dari suatu penyakit itu tepat, ia akan sembuh dengan izin Allah Swt.” (HR. Muslim) (Baqi, 2010).

Semua orang tahu bahwa ajaran Islam mengandung nilai-nilai yang mendorong semua orang untuk beribadah, tetapi untuk beribadah diperlukan kekuatan jasmani dan fisik yang kuat. Oleh karena itu, ajaran islam menempatkan kesehatan sebagai hal yang penting.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana hubungan kadar *Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)* sebelum terapi sebagai penanda kesintasan pada pasien kanker kolorektal jenis adenokarsinoma di RSUD Dr. Moewardi?
2. Apakah skor *Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)* sebelum terapi ini bisa digunakan sebagai salah satu penanda kesintasan pada pasien kanker kolorektal jenis adenokarsinoma?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar *NLR* sebelum terapi sebagai penanda kesintasan pada pasien kanker kolorektal jenis adenokarsinoma di RSUD Dr. Moewardi.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui kadar *NLR* pada pasien kanker kolorektal jenis adenokarsinoma sebelum terapi di RSUD Dr. Moewardi.
- b. Untuk mengetahui prognosis kelangsungan hidup pasien kanker kolorektal jenis adenokarsinoma di RSUD Dr. Moewardi.
- c. Untuk menilai skor *NLR* sebelum terapi apakah bisa digunakan sebagai penanda kesintasan pasien.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Sebagai masukan bagi perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran khususnya kanker kolorektal dan referensi pemutakhiran data hubungan kadar *NLR* sebelum terapi sebagai penanda kesintasan pada pasien kanker kolorektal jenis adenokarsinoma.

2. Manfaat Praktis

a. Bagi Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi dokter sebagai ilmu tambahan terkait hubungan kadar *NLR* sebelum terapi sebagai penanda kesintasan pada pasien kanker kolorektal jenis adenokarsinoma dan membantu keputusan medis.

b. Bagi Pasien Kanker Kolorektal

Sebagai informasi terkait *NLR* yang bisa menjadi salah satu *biomarker* kesintasan hidup pasien kanker kolorektal jenis adenokarsinoma yang praktis dan mudah dilakukan.

c. Bagi Peneliti

- 1) Sebagai penunjang syarat sarjana kedokteran dan pengalaman langsung terkait penelitian ilmu kedokteran.
- 2) Memperkaya pengetahuan terkait hubungan kadar *NLR* sebelum terapi sebagai penanda kesintasan pada pasien kanker kolorektal jenis adenokarsinoma.
- 3) Melatih keterampilan penelitian kesehatan.
- 4) Peneliti dapat menerapkan dan mengaplikasikan ilmu yang telah dipelajari selama belajar di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

E. Keaslian Penelitian

Adapun penelitian yang mendukung penelitian ini, yaitu:

Tabel 1. Keaslian penelitian

No.	Judul Penelitian	Peneliti dan Metode Penelitian	Hasil	Persamaan	Perbedaan
1.	<i>The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to lymphocyte-ratio (NLR) in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis</i>	Jurnal (Naszai <i>et al.</i> , 2021) Metode <i>Systematic Review and Meta-Analysis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>NLR</i> dikonfirmasi sebagai biomarker prognostik yang mudah tersedia pada kanker kolorektal, meskipun ada keterbatasan dari beberapa penelitian yang sebelumnya • <i>NLR</i> tinggi dikaitkan dengan hasil pasien kanker kolorektal yang buruk, baik dalam hal kelangsungan hidup maupun secara keseluruhan • <i>NLR</i> dapat digunakan untuk menyoroti pasien dengan konteks inflamasi yang memicu tumor 	Membahas terkait <i>NLR</i> sebagai biomarker prognosis pasien kanker kolorektal	Metode <i>Systematic Review and Meta-Analysis</i> Data diambil dari berbagai makalah dengan jumlah pasien 32.788 Populasi berbeda
2.	<i>Tumor-Infiltrating Immune Cells Act as a Marker for Prognosis in Colorectal Cancer</i>	Jurnal (Ye <i>et al.</i> , 2019) Metode penelitian kohort	<ul style="list-style-type: none"> • Banyak sel imun infiltrasi tumor (TIIC) yang ditemukan ssGSEA atau CIBERSORT dapat digunakan untuk evaluasi prognosis kanker kolorektal secara efektif • Hasil IHC menunjukkan bahwa TAN, Treg, TAM berkorelasi signifikan dengan 	Mengevaluasi prognosis pasien kanker kolorektal Meneliti terkait hubungan antara <i>NLR</i> terhadap prognosis pasien kanker kolorektal	Terdapat marker TIIC yang digunakan sebagai evaluasi prognosis kanker kolorektal Terdapat korelasi TAN, Treg, dan TAM dengan prognosis pasien kanker kolorektal

			<p>prognosis pada pasien kanker kolorektal dan merupakan faktor prognostik independen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sel imun infiltrasi tumor (TIIC) berkorelasi dengan gambaran klinis dan prognosis pada pasien kanker kolorektal dan dapat digunakan sebagai <i>biomarker</i> 		
3.	<p><i>Neutrophils to lymphocytes ratio as a useful prognosticator for stage II colorectal cancer patients</i></p>	<p>Jurnal (Dimitriou <i>et al.</i>, 2018) Metode penelitian kohort retrospektif</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Untuk pasien dengan kanker kolorektal yang menerima reseksi kuratif, NLR sebelum pengobatan > 4,7 merupakan faktor prediktif yang buruk untuk kelangsungan hidup bebas penyakit, kelangsungan hidup 5 tahun, dan kelangsungan hidup secara keseluruhan. • Efek prognostik suram NRL diperbesar pada pasien kanker kolorektal stadium II 	<p><i>NLR</i> sebagai marker prognosis pasien kanker kolorektal Menggunakan desain kohort retrospektif</p>	<p>Sampel menggunakan pasien kanker kolorektal stadium II Pada penelitian ini sudah menjalani operasi elektif Populasi berbeda</p>
