

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit Dengan *Grading* Histopatologi Kanker Serviks

Reyhan Khaira Helmita Nasution^{1*}, Humairah Medina Liza Lubis²

^{1*}Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Jln. Gedung Arca No. 53, Medan - Sumatera Utara, 20217, Indonesia

^{2**}Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Jln. Gedung Arca No. 53, Medan - Sumatera Utara, 20217, Indonesia

Email korespondensi : reyhankhaira0@gmail.com;
humairahmedina@umsu.ac.id

Abstrak: Kanker serviks merupakan penyakit keganasan yang terjadi pada leher rahim. Etiologi kanker serviks adalah infeksi *human papilloma virus* (HPV) dan dapat dicegah dengan beberapa metode diagnostik dan vaksin HPV. Kanker serviks adalah kanker paling sering keempat pada wanita di dunia. Terdapat 570.000 kasus baru serviks pada tahun 2018. Lebih dari 311.000 kematian akibat kanker serviks terjadi setiap tahun. Pertumbuhan sel kanker ditandai adanya respon inflamasi, dan banyak respon inflamasi telah diidentifikasi dalam beberapa penelitian. Rasio neutrofil limfosit (RNL), rasio platelet limfosit (RPL), dan rasio monosit limfosit (RML) paling sering digunakan untuk mendeteksi adanya peradangan. Beberapa penelitian menemukan bahwa RNL dapat digunakan sebagai indikator prognostik. *Grading* histopatologi sejalan dengan *survival outcomes* pada pasien kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi pada penderita kanker serviks di RS. X Tahun 2019 – 2022. Penelitian yang dilakukan bersifat analitik observasional dengan pendekatan studi *cross-sectional*, yang bertujuan untuk mencari hubungan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan *grading* histopatologi kanker serviks dengan mengamati data sekunder dari rekam medik pasien dan melihat slide sediaan histopatologi kanker serviks. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah dengan menggunakan teknik *Total Sampling*. Pasien penderita kanker serviks lebih banyak memiliki nilai RNL rendah yaitu 19 pasien (73,1%) dan *grading* histopatologi yang paling banyak dijumpai adalah *well differentiated* yaitu 11 orang (42,3%). Rasio neutrofil limfosit dan *grading* histopatologi kanker serviks memiliki nilai *p-value* = 0,025. Terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi kanker serviks pada RS. X Tahun 2019 – 2022.

Kata Kunci: Grading histopatologi, hubungan, kanker serviks, RNL

PENDAHULUAN

Kanker serviks adalah kanker bagian

bawah rahim. Etiologi kanker serviks adalah infeksi human papillomavirus

(HPV) dan dapat dicegah dengan beberapa metode diagnostik dan vaksin HPV.¹ Beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian kanker serviks antara lain penyakit menular seksual (terutama HPV dan HIV), faktor reproduksi, dan seksualitas (ganti pasangan seksual, seks di usia muda, melahirkan di usia muda, paritas, dan pil kontrasepsi oral), faktor perilaku (merokok dan obesitas) dan faktor pejamu (genetik). Gambaran klinis kanker serviks adalah perdarahan vagina abnormal, keputihan berbau busuk dan perdarahan kontak, yang diketahui sebagai tanda utama kanker serviks dan pada kebanyakan kasus tidak menunjukkan gejala.²

Kanker serviks adalah kanker paling sering keempat pada wanita di dunia. Terdapat 570.000 kasus baru serviks pada tahun 2018. Lebih dari 311.000 kematian akibat kanker serviks terjadi setiap tahun. Lebih dari 85% kematian ini terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Tujuh puluh persen kanker serviks di seluruh dunia disebabkan oleh dua jenis HPV (16 dan 18).³ Di Indonesia pada tahun 2013 jumlah kasus kanker serviks sekitar 98.692 kasus dengan prevalensi sekitar 0,8% kasus, Sementara di Provinsi Sumatera Utara dijumpai 4.694 kasus dengan prevalensi 0,7 % kasus.⁴

Menurut Yin *et al* Pertumbuhan sel kanker ditandai adanya respon inflamasi, dan banyak respon inflamasi telah diidentifikasi dalam beberapa penelitian. *Neutrophil lymphocyte Ratio* (NLR) atau rasio neutrofil limfosit (RNL), *platelet lymphocyte ratio* (PLR), dan *monocyte lymphocytes ratio* (MLR) paling sering digunakan untuk mendeteksi adanya peradangan. Pemilihan RNL dalam

penelitian ini didasarkan pada fakta bahwa neutrofil dan limfosit memainkan peran yang lebih spesifik dalam inflamasi akibat kanker dibandingkan dengan PLR dan MLR. Sebagian besar efek anti tumor dimediasi oleh sitotoksitas limfosit T, peningkatan jumlah limfosit dianggap sebagai prognosis yang baik, sedangkan neutrofil dapat menghasilkan *interleukin-2* (IL-2), *interleukin-6* (IL-6), *interleukin-10* (IL -10), *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α) dan *Vascular Endothelia Growth Factor* (VEGF), yang berperan dalam perkembangan sel kanker.⁵

Sementara menurut penelitian Prabawa *et al* ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara stadium kanker serviks dan RNL dalam prognostik stadium kanker serviks.⁶ Menurut penelitian Das *et al* mengatakan infiltrasi dari limfosit pada jaringan sel kanker serviks ditemukan adanya hubungan yang signifikan terhadap faktor prognostik kanker serviks.⁷ Penelitian lain mengatakan adanya hubungan RNL dengan prognostik kelangsungan hidup pada pasien kanker serviks tipe adenokarsinoma.⁸ Diferensiasi menggambarkan seberapa banyak atau sedikit tumor menyerupai jaringan normal dari mana ia muncul. Secara umum, kata keterangan "well", "moderately", dan "poorly" digunakan untuk menunjukkan tingkat diferensiasi, yang mendekati *grade* I, II, dan III. "undifferentiated" dan "anaplastic" biasanya sesuai dengan *grade* IV.⁹

Berdasarkan uraian diatas, diketahui bahwa dengan adanya hubungan yang signifikan antara stadium kanker serviks dan RNL dalam prognostik stadium kanker serviks. Hal tersebut membuat peneliti tertarik untuk mengetahui lebih lanjut

adakah hubungan rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi kanker serviks dengan melihat rekam medik pasien penderita kanker serviks dan temuan *grading* histopatologi kanker serviks pada slide sediaan histopatologi kanker serviks di RS. X.

METODE

Penelitian yang dilakukan bersifat analitik observasional dengan pendekatan studi cross-sectional, yang bertujuan untuk mencari hubungan antara variable independent yaitu rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan variable dependent yaitu *grading* histopatologi kanker serviks pada objek penelitian. Lalu ditafsirkan secara statistik dan deskriptif.

Penelitian ini mulai dilakukan pada bulan Agustus 2022 – Desember 2022. Lokasi dari penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dan di RS. X. Populasi yang dipakai dari penelitian ini yaitu seluruh hasil rekam medik serta slide sediaan histopatologi kanker serviks pada pasien yang terdiagnosis kanker serviks di RS. X Tahun 2019 – 2022.

Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *total sampling* dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel dari penelitian ini adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan lolos dari kriteria eksklusi. Dengan kriteria inklusi

pasien yang sudah didiagnosis kanker serviks dari pemeriksaan klinis dan histopatologi, dijumpai pemeriksaan rasio neutrofil limfosit (RNL) di rekam medis, data pribadi pasien di rekam medis lengkap. Serta dengan kriteria eksklusi yaitu pasien kanker serviks dengan penyakit penyerta dan data rekam medis tidak lengkap.

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder rekam medik dengan melihat pemeriksaan rasio neutrofil limfosit (RNL) serta slide sediaan histopatologi kanker serviks pada penderita kanker serviks. Lalu untuk pengolahan data Seluruh data yang terkumpul dianalisis menggunakan uji *Chi Square* dan diolah menggunakan program komputer. Semua analisis dilakukan dengan menggunakan SPSS. Semua data dicatat dan dikelompokkan sesuai kriteria yang telah disepakati.

HASIL

Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU) dengan No. 872KEPK/FKUMSU/2022. Berdasarkan temuan rekam medik dan ketersediaan slide histopatologi kanker serviks di RS. X dari tahun 2019 – 2022 ditemukan sebanyak 26 sampel. Berikut ini hasil penelitian yang didapatkan.

1. Distribusi Karakteristik Usia Penderita Kanker Serviks

Tabel 1. Tabel Distribusi Karakteristik Usia Penderita Kanker Serviks

Usia	n	%
30 – 40	2	7,7
41 – 50	9	34,6
51 – 60	10	38,5
>60	5	19,2
Total	26	100

Tabel 1. menunjukkan bahwa dari 26 pasien kanker serviks di RS. X Tahun 2019 – 2022 didominasi oleh kelompok usia 51 – 60 yaitu 38,5% (10 pasien), diikuti oleh kelompok usia 41 – 50 yaitu

34,6% (9 pasien), kelompok usia >60 yaitu 19,2% (5 pasien) dan kelompok usia yang paling sedikit mengalami kanker serviks adalah kelompok usia 30 – 40 yaitu 7,7% (2 pasien).

2. Distribusi Rasio Neutrofil Limfosit Penderita Kanker Serviks

Tabel 2. Distribusi Rasio Neutrofil Limfosit Penderita Kanker Serviks

Rasio Neutrofil Limfosit	n	%
Rendah	19	73,1
Tinggi	7	26,9
Total	26	100

Tabel 2. menunjukkan bahwa dari 26 pasien kanker serviks di RS. X Tahun 2019 – 2022 terdapat 73,1% (19 pasien)

yang memiliki nilai RNL rendah, sedangkan terdapat 26,9% (7 pasien) dengan nilai RNL yang tinggi.

3. Distribusi Grading Histopatologi Penderita Kanker Serviks

Tabel 3. Distribusi Grading Histopatologi Penderita Kanker Serviks

Grading Histopatologi	n	%
<i>Well Differentiated</i>	11	42,3
<i>Moderately Differentiated</i>	8	30,8
<i>Poorly Differentiated</i>	4	15,4
<i>Undifferentiated</i>	3	11,5
Total	26	100

Tabel 3. menunjukkan bahwa dari 26 pasien kanker serviks di RS. X Tahun 2019 – 2022 terdapat 42,3% (11 pasien) yang termasuk dalam *grading well differentiated*, 30,2% (8 pasien) yang termasuk dalam *grading moderately*

differentiated, 15,4% (4 pasien) yang termasuk dalam *grading poorly differentiated*, 11,5% (3 pasien) yang termasuk dalam *grading undifferentiated*.

4. Uji *Kruskal Wallis* Hubungan Rasio Neutrofil dengan *Grading* Histopatologi Penderita Kanker Serviks

Tabel 4. Uji *Kruskal Wallis* Hubungan Rasio Neutrofil dengan *Grading* Histopatologi

Rasio Neutrofil Limfosit	Grading Histopatologi								Total	p value	
	Well <i>Differentiated</i>		Moderately <i>Differentiated</i>		Poorly <i>Differentiated</i>		Undifferentiated				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Rendah	10	90,9	7	87,5	1	25	1	33,3	19	73,1	0,025
Tinggi	1	9,1	1	12,5	3	75	2	66,7	7	26,9	
Total	11	100	8	100	4	100	3	100	26	100	

Penderita Kanker Serviks

Berdasarkan tabel 4. diketahui bahwa dari 19 pasien kanker serviks dengan rasio neutrofil limfosit rendah di RS. X Tahun 2019 – 2022 *grading* histopatologi yang paling banyak dijumpai adalah kelompok *well differentiated* yaitu 90,9% (10 pasien), diikuti oleh kelompok *moderately differentiated* yaitu 87,5% (7 pasien), untuk *grading undifferentiated* adalah 33,3% (1 pasien) dan untuk *grading poorly differentiated* adalah 25% (1 pasien). Sedangkan dari 7 pasien kanker serviks dengan rasio neutrofil limfosit tinggi di RS. X Tahun 2019 – 2022 *grading* histopatologi yang paling banyak

dijumpai adalah *poorly differentiated* yaitu 75% (3 pasien), diikuti oleh kelompok *grading undifferentiated* yaitu 66,7% (2 pasien), untuk kelompok *moderately differentiated* adalah sebanyak 12,5% (1 pasien) dan kelompok *well differentiated* sebanyak 9,1% (1 pasien).

DISKUSI

Berdasarkan table 1. didapatkan bahwa dari 26 sampel penderita kanker serviks di RS. X Tahun 2019 – 2022 dengan rentang usia penderita kanker serviks terbanyak ialah pada rentang usia 51 – 60 tahun yaitu 38,5% (10 pasien)

dan paling sedikit pada rentang usia 30 – 40 tahun yaitu 7,7% (2 pasien). Demikian hal tersebut terkait dengan data statistik *American Cancer Society* yang menyebutkan bahwasannya kasus kanker serviks lebih sering terjadi pada wanita dengan rentang usia 35 – 44 tahun dengan usia rata-rata terdiagnosis pada usia 50 tahun serta pada wanita berusia diatas 65 tahun ditemukan lebih dari 20% kasus kanker serviks.¹⁰ Menurut penelitian yang dilakukan oleh S, Ngatun dan D, Riawati bahwasannya pemeriksaan IVA test lebih sering dilakukan wanita dengan usia dibawah 40 tahun guna skrining awal deteksi kanker serviks.¹¹

Berdasarkan tabel 2. didapatkan bahwa penderita kanker serviks di RS. X Tahun 2019 – 2022 dengan rasio neutrofil limfosit rendah lebih banyak dibanding penderita kanker serviks dengan rasio neutrofil limfosit tinggi yaitu 73,1% (19 pasien). Sedangkan penderita kanker serviks dengan rasio neutrofil limfosit yang tinggi, lebih tidak dominan yaitu 26,9% (7 pasien). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Yusuf *et al* dimana pada penelitian tersebut dilakukan penelitian pada pasien COVID-19 ditemukan pasien dengan RNL rendah lebih mendominasi yaitu sebanyak 68,5% dan pasien dengan RNL tinggi lebih sedikit yaitu 31,5%.¹² Menurut penelitian yang dilakukan oleh *Pistelli et al* yang meneliti RNL pada penderita kanker payudara ditemukan jumlah yang memiliki RNL rendah lebih banyak dibandingkan dengan yang memiliki RNL Tinggi yaitu 81,1% dan 18,9%.¹³ Demikian juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Nakano *et*

al dimana RNL rendah lebih mendominasi dengan persentase yaitu 71,9% dibandingkan dengan RNL tinggi yaitu 28,1%.¹⁴

Pada penelitian ini menggunakan nilai *cut-off* 3,38. Dimana dikatakan rendah jika nilai RNL < 3,38 dan dikatakan tinggi jika nilai RNL ≥ 3,38. Hal ini berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Prabawa *et al* dimana pada penelitian tersebut dilakukan penelitian pada pasien dengan kanker serviks dengan nilai *cut-off* 3,38.⁶ Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh *Pistelli et al* ditemukan nilai *cut-off* sebesar 3,0 pada penderita kanker payudara.¹³

Rasio neutrofil limfosit ialah perbandingan jumlah neutrofil absolut dengan limfosit absolut. Jumlah neutrofil absolut dan limfosit absolut dapat diketahui melalui pemeriksaan yang rutin dilakukan di rumah sakit yaitu pemeriksaan hitung jenis leukosit dan jumlah leukosit.¹⁵ RNL sering digunakan sebagai *predictive value* untuk prognosis / evaluasi keparahan penyakit dibuktikan dengan adanya hubungan antara nilai RNL dan keparahan penyakit . Seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Prabawa *et al* dimana pada penelitian tersebut didapatkan hubungan yang signifikan antara RNL dengan kondisi *early* dan *advance stages* pada pasien kanker serviks dengan nilai $p = <0.001$. Dimana ditemukan pada *advance stage* nilai RNL signifikan lebih tinggi dibandingkan *early stage*. Didapatkan juga nilai sensitivitas dan spesifitas RNL yang tinggi dalam mengevaluasi tingkat keparahan / *staging* kanker serviks.⁶ Sehingga pada penelitian tersebut

disimpulkan bahwa RNL dapat memberikan informasi yang berguna dalam memprediksi stadium kanker serviks. Pada penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Zou *et al* juga menemukan hubungan antara RNL dengan *overall survival* dimana ditemukan nilai RNL yang lebih tinggi pada pasien dengan *worse overall survival*.⁴¹ Pada penelitian tersebut juga disimpulkan bahwa nilai RNL bisa digunakan menjadi *prognostic value* pada pasien kanker serviks.¹⁶

Berdasarkan tabel 4. diketahui terdapat hubungan yang signifikan antara RNL dan *grading* histopatologi kanker serviks dengan nilai *chi-square* $p = 0,021$; namun tidak memenuhi syarat untuk dilakukannya uji *chi-square* dikarenakan nilai *expected count* lebih dari 20%. Kemudian digunakan uji alternatif yaitu uji *Kruskal Wallis* dan didapatkan hasil $p = 0,025$. Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa pada penelitian ini terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi kanker serviks. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kulahci *et al* dimana pada penelitian tersebut didapatkan hubungan yang signifikan antara RNL dengan *Grading* Histopatologi pada penderita tumor endokrin dengan nilai $p = <0,001$.¹⁷ *Grading* histopatologi yang semakin buruk menandakan semakin parah / agresif tumornya yang berhubungan dengan tingkat keparahan / keganasan dari kanker.¹⁸ Menurut penelitian Lee *et al* pada penderita *cevical carcinoma* didapatkan hubungan yang signifikan antara RNL dengan FIGO *Stage* dengan

nilai $p = <0,001$; yang kemudian dijelaskan bahwa semakin tinggi RNL *Value* nya semakin tinggi juga tingkatan FIGO *stage*-nya. Berdasarkan penelitian tersebut dan penelitian-penelitian yang dijabarkan sebelumnya dapat disimpulkan bahwa RNL yang semakin tinggi menandakan semakin ganas / parahnya suatu kanker dan mempengaruhi survival outcome suatu kasus keganasan.¹⁹ Demikian juga NLR yang semakin tinggi menandakan semakin ganas / parahnya suatu kanker menurut penelitian-penelitian yang telah peneliti jabarkan diatas. Menurut teori juga dikatakan ada hubungan antara RNL dengan keganasan kanker, mekanisme yang mendasari tentang hubungan antara tingginya RNL dan *outcome* yang buruk memang belum bisa dijelaskan, tetapi sangat berkaitan dengan hubungan antara RNL dengan inflamasi. Beberapa teori disebut bisa menjelaskan hubungan ini. Pertama, neutrophil, monosit dan platelet diketahui sebagai pemicu pertumbuhan tumor melalui beberapa mekanisme yang berbeda, dimana limfosit merupakan hal yang penting untuk mengeliminasi sel kanker, dan serum albumin dalam protein plasma digunakan sebagai indikasi kecukupan nutrisi penderita. Ini menjelaskan sebagian mengapa peningkatan nilai sangat berkaitan dengan prognosis yang buruk.²⁰ Penelitian ini sesuai dengan teori yang telah dijabarkan diatas.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data tentang hubungan nilai RNL dengan *grading* histopatologi kanker serviks dapat diambil kesimpulan bahwa

jumlah pasien penderita kanker serviks yang melakukan biopsi di RS. X Tahun 2019 – 2022 adalah sebanyak 26 orang. Pada penderita kanker serviks di RS. X 2019 – 2022 dijumpai RNL yang rendah dijumpai pada penderita kanker serviks tipe *well differentiated*, sedangkan RNL yang tinggi dijumpai pada penderita kanker serviks tipe *poorly differentiated*. *Grading* histopatologi yang paling mendominasi pada penderita kanker serviks di RS. X Tahun 2019 – 2022 adalah *well differentiated*. Terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi kanker serviks pada RS. X Tahun 2019 – 2022.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, RS. X, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas kedokteran UMSU yang telah memfasilitasi selama proses penelitian ini berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Endalew DA, Moti D, Mohammed N, Redi S, Alemu BW. Knowledge and practice of cervical cancer screening and associated factors among reproductive age group women in districts of Gurage zone, Southern Ethiopia. A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(9 September):1-13.
doi:10.1371/journal.pone.0238869
2. Heena H, Durrani S, Alfayyad I, et al. Knowledge, Attitudes, and Practices towards Cervical Cancer and Screening amongst Female Healthcare Professionals: A Cross-Sectional Study. *J Oncol*. 2019;2019.
doi:10.1155/2019/5423130
3. Laelago Ersado T. Cervical Cancer Prevention and Control. *Cerv Cancer - A Glob Public Heal Treatise*. Published online 2021.
doi:10.5772/intechopen.99620
4. Kementerian Kesehatan RI. Situasi Penyakit Kanker Indonesia. *Pus Datadan Inf Kemenkes RI*. 2015;(2).
5. Yin X, Wu L, Yang H, HongBo Yang. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with ovarian cancer. *Medicine*98. Published online 2019.
6. Prabawa IPY, Bhargah A, Liwang F, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictive value of hematological markers in cervical cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019;20(3):863-868.
doi:10.31557/APJCP.2019.20.3.863
7. Das D, Sarkar B, Mukhopadhyay S, Banerjee C, Mondal SB. An altered ratio of CD4+ And CD8+ T lymphocytes in cervical cancer tissues and peripheral blood - A prognostic clue? *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2018;19(2):471- 478.
doi:10.22034/APJCP.2018.19.2.471
8. Jonska-Gmyrek J, Gmyrek L, Zolciak-Siwinska A, Kowalska M, Fuksiewicz M, Kotowicz B. Pretreatment neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios as predictive factors for the survival of cervical adenocarcinoma patients. *Cancer*

- Manag Res.* 2018;10:6029-6038.
doi:10.2147/CMAR.S178745
9. NIH. Code for Histologic Grading and Differentiation. *Natl Cancer Inst SEER Train Modul*. Published online 2020.
 10. Society AC. Key Statistic for Cervical Cancer. 2022. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/about/key-statistics.html>.
 11. Sab'ngatun S, Riawati D. Hubungan Antara Usia Dengan Deteksi Dini Kanker Serviks Metode Iva. *Avicenna J Heal Res.* 2019;2(2):104-110. doi:10.36419/avicenna.v2i2.306
 12. Yusuf Y, Nurisyah S, Hasyim AA, et al. Evaluasi Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) untuk Diagnosis COVID-19 pada Pasien di RS Tadjuddin Chalid, Makassar, Indonesia. *Jurnal Bionature.* 2021;22(2):79-85.
 13. Pistelli M, De Lisa M, Ballatore Z, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio may be a useful tool in predicting survival in early triple negative breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2015;15(1):1-9. doi:10.1186/s12885-015-1204-2
 14. Nakano K, Hosoda M, Yamamoto M, Yamashita H. Prognostic significance of pre-treatment neutrophil: Lymphocyte ratio in japanese patients with breast cancer. *Anticancer Res.* 2014;34(7):3819-3824.
 15. Ummaimah Epiloksa A, Efrida A, Syahrul Z. Hubungan Rasio Neutrofil – Limfosit Dengan Skor Sequential Organ Failure Assesment Pada Pasien Sepsis Di Intensive Care Unit RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 2020;9(1S):16-21. doi:10.25077/jka.v9i1s.1150
 16. Zou P, Yang E, Li Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent predictor for survival outcomes in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-10. doi:10.1038/s41598-020-79071-x
 17. Kulahci O, Koseci T. The Correlation of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio and the Platelet-Lymphocyte Ratio With Pathological Findings in Neuroendocrine Tumors. *Cureus.* 2021;13(8). doi:10.7759/cureus.17164
 18. Puangphaka Masena, Pranot Nantiyakul. Clinicopathological features OF invasive carcinoma OF NO special TYPE OF THE breast IN sanglah hospital FROM january 1ST, 2014 UNTIL april 30TH, 2015. *2557;4(1):88-100.*
 19. Lee YY, Choi CH, Kim HJ, et al. Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1555-1561.
 20. Putera GDA, Mulyawan IM, Sudartana IK. Hubungan antara Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL), staging, dan grading histopatologi pasien kanker kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis.* 2020;11(3):1354-1358. doi:10.15562/ism.v11i3.780

