HUBUNGAN *NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DAN CA 15-3 DALAM *MONITORING* PROGNOSIS PENDERITA KANKER PAYUDARA

RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND CA 15-3 ON MONITORING PROGNOSIS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

SKRIPSI SARJANA SAINS

Oleh

SARTIKA ARGASIH

FAKULTAS BIOLOGI
UNIVERSITAS NASIONAL
JAKARTA
2020

HUBUNGAN *NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DAN CA 15-3 DALAM *MONITORING* PROGNOSIS PENDERITA KANKER PAYUDARA

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
SARJANA SAINS DALAM BIDANG BIOLOGI

Oleh

SARTIKA ARGASIH
183112620120023

FAKULTAS BIOLOGI
UNIVERSITAS NASIONAL
JAKARTA
2020

FAKULTAS BIOLOGI NASIONAL
UNIVERSITAS

Skripsi, Jakarta Februari 2020

Sartika Argasih

HUBUNGAN *NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DAN CA 15-3 DALAM *MONITORING* PROGNOSIS PENDERITA KANKER PAYUDARA

vii + 27 halaman, 3 tabel, 2 lampiran

Di negara Indonesia, pada tahun 2018 kanker payudara menempati posisi pertama dalam jumlah kasus baru terbanyak (58.256 kasus) dan urutan kedua dalam jumlah kematian (22.692 kasus). Petanda tumor sering digunakan untuk *screening* dan *monitoring* kanker. CA 15-3 dianggap sebagai petanda tumor yang spesifik untuk penyakit kanker payudara. NLR merupakan petanda inflamasi yang dipengaruhi oleh prognosis pada pasien kanker payudara. Penelitian ini bertujuan untuk melihat penggunaan NLR sebagai pengukur prognosis kanker payudara dengan cara mengorelasikan dengan kadar CA 15-3 sebelum dan sesudah terapi dimana merupakan petanda tumor yang spesifik pada pasien dengan kanker payudara. Penelitian dilakukan di Laboratorium Klinik Swasta di Jakarta Utara dengan sampel sebanyak 82 pasien terdiagnosis kanker payudara periode Januari 2018 – November 2019 yang melakukan pemeriksaan CA 15-3 dan hematologi lengkap secara bersamaan sebanyak dua kali. Data yang didapat diuji dengan uji regresi linear menggunakan *software* SPSS 22. Hasil analisis didapatkan adanya korelasi dengan tingkat hubungan sedang antara kadar CA 15-3 dengan NLR dimana kenaikan kadar CA 15-3 akan diikuti dengan kenaikan NLR, begitu juga sebaliknya. Persamaan yang didapat dari uji regresi linear yaitu CA 15-3 = 6,44 + 3,96 (NLR) dan setelah terapi CA 15-3 = 2,95 + 5,55 (NLR). Hasil uji menunjukkan bahwa arah hubungan antara CA 15-3 dengan NLR adalah positif dan searah. Koefisien yang didapat menyatakan hubungan antara CA 15-3 dan NLR, 3,96 (sebelum terapi) dan 5,55 (setelah terapi). Hubungan yang lebih kuat didapat pada uji regresi setelah terapi.

Kata kunci : CA 15-3, kanker payudara, NLR.
Daftar bacaan : 33 (2002-2019)

Judul Skripsi : HUBUNGAN *NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DAN CA 15-3 DALAM *MONITORING* PROGNOSIS PENDERITA KANKER PAYUDARA

Nama Mahasiswa : Sartika Argasih

Nomor Pokok : 183112620120023

MENYETUJUI

Pembimbing Pertama	Pembimbing Kedua
Drs. Yeremiah R. Camin, M.Si.	Dr. Retno Widowati, M.Si.

Dekan

Dr. Tatang Mitra Setia, M.Si.

Tanggal Lulus : 26 Februari 2020

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan YME karena berkat rahmat dan karunia-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Skripsi disusun berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium dan tinjauan pustaka yang ada dan sebagai persyaratan penyelesaian program pendidikan sarjana S1 di Fakultas Biologi dengan konsentrasi studi Biologi Medik, Universitas Nasional.

Skripsi yang berjudul "Hubungan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dan CA 15-3 Dalam *Monitoring* Prognosis Penderita Kanker Payudara" ini dapat dimanfaatkan sebagai informasi mengenai gambaran Kanker Payudara serta korelasi petanda tumor CA 15-3 dengan NLR pada penderita Kanker Payudara itu sendiri.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini telah banyak mendapat dukungan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terimakasih kepada:

1. Bapak Dr. Tatang Mitra Setia, M.Si., selaku Dekan Fakultas Biologi Universitas Nasional.
2. Bapak Drs. Yeremiah Rubin Camin, M.Si., selaku pembimbing pertama dan koordinator skripsi yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, masukan, perbaikan, dan arahan selama penulisan skripsi ini.
3. Ibu Dr. Retno Widowati, M.Si., selaku pembimbing kedua yang telah banyak meluangkan waktu, memberikan bimbingan, masukan, perbaikan, dan motivasi dalam penulisan skripsi ini.
4. Ibu Dr. Sri Endarti Rahayu, M.Si., selaku Ketua Program Studi Fakultas Biologi Universitas Nasional atas ilmu dan bantuan selama masa perkuliahan.
5. Ibu Dra. Noverita, M.Si., selaku pembimbing akademik yang telah memberikan arahan dan bimbingan selama penulis menempuh pendidikan Universitas Nasional.

6. Kedua orang tua Sahat D. Sormin dan Agustina Silitonga serta Asher Shamula (Abang), dan Dhilane Sihar (Adik) juga keluarga besar yang selalu mendoakan dengan tulus dan mendukung penuh untuk keberhasilan penulis.
7. Gabriel dan Carrello yang selalu mendukung dan menyemangati sehingga penulis bisa berhasil sampai hingga sejauh ini.
8. Rekan-rekan mahasiswa Biologi Medik, khususnya Frety, Ayu, Vinny, Hauwa dan Leli yang selalu memberi semangat sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini.
9. Rekan-rekan kerja yang telah ikhlas mengorbankan waktunya sehingga penulis bisa melanjutkan pendidikan S1 ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan, sehingga penulis sangat membutuhkan kritik dan saran untuk hasil yang lebih baik. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang yang membacanya serta dalam kemajuan ilmu di bidang kesehatan.

Jakarta, 26 Februari 2020

Penulis

UNIVERSITAS NASIONAL

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR iii
DAFTAR ISI v
DAFTAR GAMBAR vi
DAFTAR TABEL vii
BAB I. PENDAHULUAN 1
BAB II. METODE PENELITIAN 5
A. Waktu Dan Tempat Penelitian 5
B. Instrumen Penelitian 5
C. Cara Kerja 6
D. Analisis Data 7
BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN 9
A. Karakteristik Subyek Penelitian 9
B. Hubungan Kadar CA 15-3 dengan NLR pada Penderita Kanker Payudara 10
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN 15
A. Kesimpulan 15
B. Saran 15
DAFTAR PUSTAKA 17
Lampiran I Gambar Lampiran 21
Lampiran II Tabel Lampiran 22

DAFTAR GAMBAR

Lampiran

Gambar Lampiran 1. Alat *Cell Dyn Rubi*..... 21
Gambar Lampiran 2. Alat Architect i2000sr..... 21

DAFTAR TABEL

Naskah

Tabel 1. Definisi Operasional Variabel (DOV) 5
Tabel 2. Kadar CA 15-3 dan NLR dari 2 Kali Pemeriksaan Sebelum dan Sesudah Terapi 10
Tabel 3. Regresi CA 15-3 dan NLR..... 13

Lampiran

Tabel Lampiran 1. Data penelitian 22
Tabel Lampiran 2. Uji Regresi Linear Sebelum Terapi..... 25
Tabel Lampiran 3. Uji Regresi Linear Sesudah Terapi 26

UNIVERSITAS NASIONAL

BAB I. PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan masalah kesehatan masyarakat yang sangat penting karena mortalitas dan morbiditasnya cenderung meningkat setiap tahun di seluruh dunia (WHO, 2016). Berdasarkan data GLOBOCAN *International Agency for Research on Cancer* (IARC) di tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus baru kanker dengan angka kematian sebesar 9,6 juta kematian, dimana 1 dari 5 laki-laki dan 1 dari 6 perempuan di dunia mengalami kejadian kanker. Data tersebut juga menyatakan 1 dari 8 laki-laki dan 1 dari 11 perempuan, meninggal karena kanker (GLOBOCAN, 2019).

Data tahun 2018 kanker payudara menempati posisi pertama dalam jumlah kasus baru terbanyak (58.256 kasus) dan urutan kedua dalam jumlah kematian (22.692 kasus) (GLOBOCAN, 2019). Prevalensi kanker payudara sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk (KEMENKES RI, 2019). Di Indonesia, lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium yang lanjut, sehingga upaya pengobatan sulit dilakukan. Oleh karena itu perlu pemahaman tentang upaya pencegahan, diagnosis dini, pengobatan kuratif maupun paliatif serta upaya rehabilitasi yang baik, agar pelayanan pada penderita dapat dilakukan secara optimal (KEMENKES RI, 2016).

Penyakit kanker payudara dapat diketahui berdasarkan beberapa pemeriksaan diantaranya yaitu pemeriksaan fisik, biopsi, mammografi, ultrasonografi, serta petanda tumor *Cancer Antigen* 15-3 (CA 15-3) dan *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) (Rostia, 2012). Diagnosis awal masa pada payudara dapat dibuat melalui pemeriksaan biopsi jarum halus atau *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB). Keunggulan FNAB adalah pemeriksaan yang dilakukan tidak invasif dan memiliki akurasi yang dapat diandalkan. Namun kelemahan yang mendasar adalah pemeriksaan FNAB sangat tergantung kepada kehandalan sitolog yang melakukan pengambilan sampel, memeriksa dan menginterpretasinya (Harahap, 2015).

Pada saat ini, mammografi masih menjadi standar paling efektif untuk *screening* dini kanker payudara. Mammografi digunakan untuk melihat beberapa tipe tumor dan

kista, dan telah terbukti dapat mengurangi mortalitas akibat kanker payudara (Nur, 2014). Dalam penggunaanya jika dilakukan secara rutin, mammografi memiliki kelemahan yaitu menggunakan radiasi pengion, adanya kompresi sehingga pasien merasa kurang nyaman serta memerlukan tenaga radiografer yang terlatih. (Emine *et al.*, 2009).

Petanda tumor merupakan indikator biokimia penanda adanya tumor. Dalam penggunaan klinis, petanda tumor dapat dideteksi dalam plasma dan cairan tubuh (Nagpal *et al.*, 2016). Masih banyak metode praktis yang dibutuhkan untuk menghasilkan hasil kuantitatif dari pertumbuhan tumor secara cepat dan *non-invasive*. Petanda tumor sering digunakan untuk *screening* dan *monitoring* kanker. CA 15-3 dan CEA merupakan 2 petanda tumor yang disetujui oleh FDA (*Food and Drug Administration*) Amerika Serikat sebagai petanda untuk memantau kanker payudara (Fu dan Li, 2016). Namun, petanda tumor pada pasien penderita kanker payudara tidak bisa digunakan sendiri dalam mendiagnosis kanker karena sensitivitas dan spesifisitasnya yang rendah (Ebeling *et al.*, 2002), kegunaannya lebih berpengaruh dalam *screening*, memperkuat diagnosis dokter, mengetahui prognosis kanker, memprediksi respon terapi, dan memantau pasien yang telah terdiagnosis kanker (Nagpal *et al.*, 2016).

Adanya respon inflamasi merupakan petanda berkembang dan bertumbuhnya sel kanker, banyak respon inflamasi yang sudah dikenali dalam beberapa tahun terakhir. Rasio neutrofil limfosit (NLR), rasio platelet limfosit (PLR), dan rasio monosit limfosit (MLR) adalah yang paling sering digunakan dalam mendeteksi adanya inflamasi. Pemilihan NLR dalam penelitian ini didasarkan karena neutrofil dan limfosit memiliki peran yang lebih spesifik dalam inflamasi akibat kanker dibandingkan dengan PLR dan MLR. Kebanyakan efek anti tumor dimediasi oleh sitotoksik limfosit T, tingginya nilai limfosit dianggap sebagai adanya prognosis yang bagus, 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 (Yin *et al.*, 2019). Oleh karena itu dengan mempertimbangkan hal-hal tersebut, tingginya nilai neutrofil dalam gambaran darah tepi cenderung menggambarkan prognosis yang kurang baik bagi pasien dengan kanker payudara (Fujimoto *et al.*, 2019). Meningkatnya NLR dilaporkan memiliki hubungan

dengan rendahnya angka harapan hidup setelah dilakukan terapi seperti kemoterapi dalam berbagai jenis kanker (Ulutas *et al.*, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Kurebayashi *et al.* (2004) menunjukkan bahwa sebelum dilakukan terapi, pasien dengan CA 15-3 yang tinggi akan menurun setelah dilakukannya terapi, apabila prognosis perkembangan kanker membaik. Pada penelitian yang dilakukan oleh Gokce di tahun 2015 mengenai "Pemeriksaan Rasio Neutrofil Limfosit sebelum biopsi prostat untuk menentukan histologi prostat pada 1836 pasien" menjelaskan bahwa nilai rata-rata NLR dari kelompok yang menderita kanker prostat lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kelompok yang menderita pembesaran prostat jinak / *benign prostatic hypertrophy* (BPH). Begitu juga NLR dengan Skor Gleason 8-10 lebih tinggi dibandingkan yang berjumlah 7 dan 5-6. Skor Gleason merupakan hasil yang digunakan untuk menilai keagresifan kanker prostat. Peneliti menyimpulkan bahwa hasil NLR bervariasi, hasil Skor Gleason yang tinggi berbanding lurus dengan NLR yang tinggi juga pada pasien dengan kanker prostat (Gokce *et al.*, 2015).

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat penggunaan NLR sebagai pengukur prognosis kanker payudara sebagai pengganti petanda tumor CA 15-3.

UNIVERSITAS NASIONAL

UNIVERSITAS NASIONAL

BAB II. METODE PENELITIAN

A. Waktu Dan Tempat Penelitian

Waktu penelitian dilakukan pada bulan Oktober 2019 - Januari 2020 dengan menggunakan data pasien yang melakukan pemeriksaan dari Januari 2018 – November 2019. Tempat penelitian dilakukan di Laboratorium Klinik Swasta di Jakarta Utara.

B. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian pada penelitian ini terdiri dari:

- Populasi : semua pasien dengan diagnosis kanker payudara.
- Sampel : sampel penelitian berupa data hasil pemeriksaan pasien kanker payudara yang melakukan pemeriksaan CA 15-3 dan hematologi lengkap secara bersamaan sebanyak dua kali yaitu sebelum dan sesudah terapi.

Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah:

- Penderita kanker payudara yang memeriksa CA 15-3 bersamaan dengan pemeriksaan hematologi lengkap sebanyak dua kali (sebelum dan sesudah terapi).

Definisi operasional variabel disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Definisi Operasional Variabel (DOV)

No	Variabel	DOV	Sumber	Satuan
1.	Kadar Petanda Tumor CA 15-3	Pemeriksaan laboratorium yang digunakan sebagai petanda kanker payudara berdasarkan kadar perubahan dari petanda tumor CA 15-3.	Pemeriksaan menggunakan alat architect i2000sr metode *Chemiluminescent* yang diambil dari *Laboratory Information Service*	U/mL
2.	Rasio Neutrofil Limfosit / *Neutrophil Lymphocyte Ratio*	Petanda dari adanya subklinis inflamasi	Membagi jumlah neutrofil dengan limfosit secara manual dalam pemeriksaan hitung jenis leukosit dari hasil alat *Cell Dyn Rubi*	Tanpa satuan

C. Cara Kerja

Pemeriksaan CA 15-3 menggunakan metode *Chemiluminescent* dengan pemeriksaan terdiri atas 2 tahap. Pada tahap pertama, sampel direaksikan dengan mikropartikel yang berlapis antibodi spesifik CA 15-3. Kemudian pada tahap kedua ditambahkan konjugat antibodi berlabel akridinium. Dengan penambahan larutan *pre-trigger* dan *trigger* setelahnya akan menimbulkan reaksi *chemiluminesence*, yang diukur sebagai cahaya relatif (*Relative Light Units/RLUs*). Kadar antigen dalam serum berbanding lurus dengan RLU yang terdeteksi. oleh sistem optik alat. Nilai rujukan yang digunakan adalah < 30 U/mL. Gambar dari alat terlampir di Gambar Lampiran 2.

Perhitungan neutrofil dan limfosit diambil dari hasil pemeriksaan hematologi lengkap. Nilai *cut off* NLR adalah 3,0. Pemeriksaan hematologi lengkap menggunakan alat *Cell Dyn Rubi* (Gambar Lampiran 1). Alat tersebut menggunakan prinsip *flow cytometry* dengan tahapan sebagai berikut:

- ***Hydrodinamic Focusing*:** suspensi sel akan dialirkan dalam aliran cairan bebas sel (*Sheath reagent*) yang bergerak cepat. Disebabkan bergerak pada kecepatan yang berbeda maka kedua cairan tersebut tidak akan tercampur. Spesifik geometri dari aliran sel dan laju aliran *sheath* menyebabkan sel-sel mengalir satu per satu.
- ***Optical flow cell*:** sel-sel tersebut akan ditembak dengan sinar laser dimana jenis sel yang berbeda akan menghasilkan sebaran cahaya pada sudut yang berbeda, memberikan informasi mengenai ukuran sel, struktur internal sel, granularitas dan bentuk permukaan sel. Sinyal optik yang terbentuk akan dideteksi dan dikonversi menjadi impuls elektrik yang kemudian disimpan dan dianalisis oleh komputer.
- **MAPPS (*Multi-Angle Polarized Scatter Separation*)**:
  - *Forward angle light scatter*, digunakan untuk mengukur ukuran sel.
  - *Side angle light scatter*, digunakan untuk mengukur permukaan sel dan struktur internal, terutama granularitas sel.

Setelah didapat hasil perhitungan alat, dilakukan perhitungan manual untuk mendapatkan hasil NLR, yaitu dengan cara sebagai berikut:

$$\text{NLR} = \frac{\text{Jumlah hitung neutrofil}}{\text{Jumlah hitung limfosit}}$$

D. Analisis Data

Data neutrofil dan limfosit diolah menjadi NLR dengan cara membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit yang didapat dari alat *Cell Dyn Rubi*. Data yang didapat kemudian dianalisis dengan uji regresi menggunakan aplikasi SPSS 22.

UNIVERSITAS NASIONAL

UNIVERSITAS NASIONAL

BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Subyek Penelitian

Data dalam penelitian ini adalah pasien penderita kanker payudara periode Januari 2018 – November 2019 sejumlah 82 orang yang melakukan pemeriksaan penanda tumor CA 15-3 dan NLR secara bersamaan sebanyak 2 kali. Berdasarkan data yang ada, ditemukan bahwa seluruh pasien berjenis kelamin perempuan, hal ini sesuai dengan hasil penelitian Ly *et al.* (2013) yang menyebutkan bahwa perbandingan penderita kanker payudara antara laki-laki dengan perempuan 1:122. Dalam penelitian tersebut dilaporkan bahwa laki-laki yang terkena kanker payudara kurang dari 1 per 100.000 setiap tahunnya, berbanding jauh dengan insiden pada perempuan. Hal ini terkait dengan fakta bahwa sel-sel payudara laki-laki biasanya tidak aktif dan kebanyakan laki-laki memiliki level estrogen yang sangat rendah (Weiss, 2018).

Estrogen dianggap memiliki hubungan dengan kanker payudara, adanya mekanisme tertentu mengakibatkan meningkatnya risiko terjadinya kanker payudara. Perkembangan payudara perempuan hingga sempurna (hingga terbentuk kelenjar dan lain-lain) membutuhkan 3 sampai 4 tahun dan biasanya selesai pada usia 14 tahun. Umumnya pada payudara laki-laki hanya terdiri dari lemak, dan jarang terbentuk kelenjar yang kompleks seperti pada perempuan. Setelah terbentuknya kelenjar, sel payudara tersebut belum matang dan akan sangat aktif sampai perempuan mengalami kehamilan pertama. Pada saat ini, sel payudara perempuan sangat responsif terhadap estrogen dan hormon lainnya, termasuk apabila ada zat yang mengganggu hormon dari lingkungan sekitar (Samavat dan Kurzer, 2015).

Pada penelitian ini, dibagi menjadi 3 kelompok usia, yaitu usia dewasa (26 – 45 tahun), lansia (46 – 65 tahun), dan manula (> 65 tahun). Pasien dengan usia termuda berumur 34 tahun dan tertua 75 tahun dengan rata-rata usia penderita kanker payudara adalah 54,62 tahun. Persentase penderita terbanyak berada pada kelompok usia lansia (46 – 65 tahun), hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Savitri di tahun 2015 bahwa kebanyakan penderita kanker payudara adalah perempuan berusia >40 tahun. Hal tersebut disebabkan karena perempuan yang berusia 40 tahun ke atas

memiliki risiko besar terkena kanker payudara karena perjalanan penyakit kanker tersebut memakan waktu cukup panjang. Mulai dari fase induksi, insitu, invasi dan diseminasi. Dari fase induksi hingga ke insitu bisa memakan waktu 20 tahun. Kemudian, masuk ke fase invasi hingga 3 tahun. Setelah itu, memasuki fase diseminasi atau menyebar. Namun, ditemukannya kanker payudara pada usia kurang dari 40 tahun kemungkinan dikarenakan adanya faktor genetika dan perubahan gaya hidup. Deteksi kanker payudara pada usia ini sulit dilakukan karena kondisi payudaranya masih padat dan memiliki banyak jaringan tisu yang bisa membuat kerja mammografi tidak maksimal (Savitri, 2015). Kanker payudara dianggap jarang terjadi pada perempuan berusia dibawah 40 tahun, hanya sekitar 5 sampai 6% dari total kasus kanker payudara yang menyerang perempuan dibawah usia tersebut (Makanjuola *et al.*, 2014).

B. Hubungan Kadar CA 15-3 dengan NLR pada Penderita Kanker Payudara

Hasil pemeriksaan CA 15-3 dan NLR sebelum dan sesudah terapi disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Kadar CA 15-3 dan NLR dari 2 Kali Pemeriksaan Sebelum dan Sesudah Terapi Pada Penderita Kanker Payudara

Hasil 2 Kali Pemeriksaan	CA 15-3			NLR		
	Min (U/mL)	Max (U/mL)	Mean (U/mL)	Min	Max	Mean
Sebelum Terapi	2,70	41,40	15,63	0,07	6,48	2,32
Sesudah Terapi	3,50	98,20	15,08	0,95	7,42	2,184

Tabel 2 menyajikan hasil pemeriksaan CA 15-3 dan NLR sebelum dan sesudah terapi. Kadar terendah CA 15-3 sebelum dilakukan terapi adalah 2,70 U/mL dengan kadar tertinggi sebesar 41,40 U/mL. Pada parameter NLR sebelum dilakukan terapi didapatkan nilai terendah sebesar 0,07 dan tertinggi 6,48. Setelah dilakukan terapi, nilai terendah pada CA 15-3 adalah 3,50 U/mL dengan kadar tertinggi sebesar 98,20 U/mL. Kemudian, terlihat pada parameter NLR didapatkan nilai terendah 0,95 dan tertinggi 7,42. Dari hasil uji tersebut, terlihat kadar terendah masing-masing parameter sama-

sama ada kenaikan sebelum dan sesudah dilakukannya terapi. Meski demikian, apabila dilihat secara keseluruhan lebih banyak kadar pasien yang mengalami penurunan CA 15-3 dan NLR setelah dilakukan terapi dibandingkan yang mengalami kenaikan.

Pemeriksaan NLR menunjukkan respon inflamasi. Selain peranan gen dalam perkembangan kanker diketahui pula jika respon inflamasi memiliki peran penting dalam karsinogenesis dan progresi kanker. Penelitian oleh Hernandez *et al.* (2018) menyebutkan NLR dapat memberikan gambaran prognosis dalam berbagai jenis kanker begitu juga pada pasien yang sedang menjalani terapi. Meski parameter NLR jarang diketahui oleh kalangan medis seperti pemeriksaan inflamasi lainnya yaitu parameter mGPS (*modified Glasglow Prognostic Score*), NLR dianggap memiliki kelebihan diantaranya harga pemeriksaan yang lebih murah dan merupakan pemeriksaan rutin yang dilakukan oleh pasien (Proctor *et al.*, 2012). Sama halnya seperti CA 15-3, kenaikan NLR menggambarkan prognosis yang buruk pada kanker payudara, begitu pula sebaliknya (Noh *et al.*, 2013)

Pentingnya peranan inflamasi pada kanker menyebabkan penemuan cara termudah serta cepat untuk mengidentifikasi inflamasi menjadi prioritas. Komponen sel imun dari hitung jenis sel (*Complete Blood Count* / CBC) darah menjadi 'primadona' karena pemeriksaan tersebut rutin, murah, dan mudah dilakukan. Salah satu petanda sistem inflamasi yang bisa didapat dari pemeriksaan CBC adalah NLR. Neutrofil merupakan petanda utama dari inflamasi kronik pada kanker. Sebagai tambahan selain menghasilkan sitokin yang berhubungan dengan progresi tumor, neutrofil dapat menekan aktifitas dari sel T sitotoksik dan sebagai gantinya menyebabkan metastasis tumor. Banyak penelitian telah membuktikan hubungan yang kuat antara NLR dengan angka *survival* pasien kanker, seperti pankreas, sel ginjal, prostat dan lain sebagainya (Howard *et al.*, 2019). Penelitian sebelumnya juga menyatakan bahwa peningkatan CA 15-3 berhubungan dengan kondisi pasien dilihat dari ukuran tumor, penyebaran ke kelenjar getah bening, dan metastasisnya (dikenal dengan istilah TNM atau Tumor Nodus Metastasis) (Shao *et al.*, 2015).

Dalam sel tumor umumnya terdiri dari variasi tipe sel termasuk sel stromal, sel endotel, dan sering juga didapatkan berbagai macam tipe dari sel imun, termasuk

neutrofil. Neutrofil yang ditemukan di sel tumor biasanya sering disebut sebagai *Tumor Associated Neutrophil* (TAN). TAN dapat ditemukan dalam berbagai macam jenis kanker. Nilai prognosis dari adanya (atau tidak adanya) TAN bisa berbeda antara satu jenis tumor dengan yang lain bahkan pasien dengan jenis kanker yang sama. Oleh karena itu, heterogenitas ini perlu dipelajari lebih lanjut dan dengan saksama. Pada kebanyakan kasus, adanya TAN berkaitan dengan prognosis yang buruk dan kenaikan TAN memiliki korelasi dengan kenaikan ukuran tumor atau stadiumnya. Belakangan ini, NLR dikenalkan sebagai prediktor yang baik dalam pemantauan prognosis penyakit dan hasil dari terapi. Beberapa jenis kanker yang menunjukkan korelasi NLR tinggi dengan rendahnya *survival rate* dan pada beberapa kasus juga dapat menunjukkan respon terapi yang buruk adalah melanoma, karsinoma hepatoselular, kanker paru bukan sel kecil, kanker prostat, kanker kolorektal, kanker nasofaring, kanker pankreas, kanker gastrik, dan kanker payudara. (Treffers *et al.*, 2016). Sebagai tambahan, neutrofil dapat mengeluarkan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yang merupakan faktor angiogenik yang berperan dalam angiogenesis tumor, maka dari itu kondisi neutrofilia dapat menggambarkan adanya angiogenesis tumor dan progresi penyakit (Sara *et al.*, 2016). Penelitian oleh Templeton *et al.* (2014) membuktikan jika kenaikan jumlah hitung neutrofil juga bisa meningkatkan risiko adanya metastasis sel kanker dengan cara menekan sistem imun.

Sebaliknya, adanya kenaikan limfosit dikaitkan dengan respon yang baik terhadap terapi yang dilakukan oleh pasien dan juga menggambarkan prognosis yang baik pada penderita kanker. Limfosit memiliki peran dalam mengontrol pertumbuhan sel tumor. Pada keadaan normal jika ditemukan pertumbuhan sel tumor, tubuh akan mengeluarkan mekanisme untuk menghentikan pertumbuhan sel tumor dengan cara menghancurkan sel tersebut secara apoptosis. Tetapi jika terjadi mutasi onkogenik dimana sel tumor tersebut berubah menjadi sel kanker (tahap *pre-malignant*), limfosit akan mengeluarkan makrofag dan sel T *helper* CD4+ untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker. Apabila ada sel-sel kanker yang lolos dari makrofag dan sel T *helper* CD4+ dan terus berkembang dan mengalami proliferasi (tahap *malignant*), maka pada tahap ini sel T sitotoksik yaitu CD8+, sel T *helper* CD4+ dan sel imun lainnya akan berperan dalam menghentikan pertumbuhan sel kanker (Ostroumov *et al.*, 2018). Hal ini

menjelaskan hubungan antara kenaikan CA 15-3 yang akan diikuti kenaikan NLR dikarenakan adanya kenaikan jumlah neutrofil akibat sel kanker yang masih ada atau bermetastasis dan penurunannya dikarenakan jumlah sel limfosit meningkat sehingga menyebabkan sel kanker mengecil. Dengan demikian, pemeriksaan NLR dapat dijadikan parameter pemeriksaan pengganti CA 15-3 dalam *monitoring* prognosis dan mengetahui keberhasilan terapi.

Hasil uji regresi hubungan antara hasil sebelum dan sesudah terapi disajikan pada Tabel 3 (Tabel Lampiran 2 dan 3).

Tabel 3. Regresi CA 15-3 dan NLR

Terapi	Persamaan	Koefisien Korelasi (R)	Koefisien Determinasi (R^2)	p
Sebelum Terapi	Y = 6,44 + 3,96 (X)	0,571	0,326	< 0,05
Sesudah Terapi	Y = 2,95 + 5,55 (X)	0,570	0,324	< 0,05

Baik sebelum maupun sesudah terapi terdapat hubungan antara CA 15-3 dengan NLR. Untuk sebelum terapi didapatkan pola hubungan Y = 6,44 + 3,96 (NLR), dengan koefisiensi regresi 0,571 dan koefisiensi R^2 = 0,326. Hal ini berarti untuk kenaikan satu satuan variabel NLR maka kadar CA 15-3 akan meningkat 3,96, dengan tingkat hubungan sedang (0,41 < R < 0,60). Sedangkan pada uji sesudah terapi didapatkan pola hubungan Y = 2,95 + 5,55 (NLR), dengan koefisiensi sebesar 0,570 dan koefisiensi determinasi R^2 = 0,324. Hal ini berarti untuk kenaikan satu satuan variabel NLR maka kadar CA 15-3 akan meningkat 5,55, dengan tingkat hubungan sedang (0,41 < R < 0,60).

Hasil analisis menunjukkan tidak ada perbedaan daya eksplorasi persamaan regresi sebelum dan sesudah terapi. Keduanya memberikan koefisiensi korelasi yang sedang. Namun, pola hubungan sesudah terapi memberikan koefisiensi regresi yang lebih besar (5,55) dibanding sebelum terapi (3,96). Hal ini berarti sebagai indikator, NLR sesudah terapi lebih sensitif dibanding sebelum terapi. Rasio NLR dianggap berguna sebagai evaluasi sebelum dan sesudah terapi dari pasien dengan kanker payudara. Hal tersebut dikarenakan perubahan kenaikan kadar NLR dari pemeriksaan sebelum ke sesudah terapi menunjukkan prognosis yang buruk dari kanker payudara (Chae *et al.*, 2018). Penelitian oleh Wu *et al.* (2015) juga menunjukkan adanya hubungan antara CA 15-3 dengan NLR. Kemudian, penelitian oleh Geng *et al.* (2018) juga membuktikan jika NLR dapat digunakan sebagai faktor *independent* penentu prognosis kanker payudara. Selain itu, NLR telah dibuktikan dapat digunakan dalam setiap stadium dan tipe pengobatan kanker payudara yang berbeda. Sehingga, NLR dapat dijadikan sebagai parameter pengganti CA 15-3. Namun, belum ada penelitian yang menjelaskan jika NLR setelah terapi lebih sensitif dibanding sebelum terapi dari penderita kanker payudara.

.

BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada penderita kanker payudara di Laboratorium Klinik Swasta Jakarta Utara periode Januari 2018 - November 2019 didapatkan hasil sebagai berikut :

1. Seluruh data dalam penelitian kanker payudara berjenis kelamin perempuan dengan usia terbanyak pada kelompok usia lansia (46 – 65 tahun).
2. Ada korelasi antara kadar CA 15-3 dan NLR pada pemeriksaan sebelum terapi (R = 0,571) dan sesudah terapi (R = 0,570) dengan tingkat hubungan sedang (0,41 < R < 0,60).
3. Hasil uji menunjukkan ada hubungan yang positif dan searah antara CA 15-3 dengan NLR. Koefisien yang didapat menyatakan hubungan antara CA 15-3 dan NLR, 3,96 (sebelum terapi) dan 5,55 (setelah terapi). Hubungan yang lebih kuat didapat pada uji regresi setelah terapi.

B. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka peneliti menyarankan:

1. Bagi penderita kanker payudara untuk memeriksa petanda tumor CA 15-3 atau NLR secara berkala agar dapat mengetahui efektivitas terapi yang diberikan. Selain itu juga dapat melihat prognosis kanker itu sendiri.
2. Bagi petugas medis, dapat menyubstitusi pemeriksaan CA 15-3 dengan pemeriksaan NLR dalam pemantauan prognosis terapi kanker mengingat NLR merupakan parameter pemeriksaan rutin, harga terjangkau, dan dapat dilakukan di banyak laboratorium dibandingkan dengan CA15-3.
3. Penelitian ini memilki keterbatasan tidak bisa melihat prognosis pasien langsung, hanya berdasarkan hasil pemeriksaan pasien dan melihat makna perubahan kadar berdasarkan jurnal yang ada. Penelitian selanjutnya dapat

dilakukan dengan membandingkan antara perubahan kadar petanda tumor dengan melihat prognosis pasien yang sebenarnya agar dapat diketahui korelasi perubahan kadar petanda tumor dengan prognosis kanker yang sebenarnya.

UNIVERSITAS NASIONAL

DAFTAR PUSTAKA

Chae S, Kang KM, Kim HJ, *et al.* 2018. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts response to chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Curr Oncol* 25: e113-e9

Ebeling FG, Stieber P, Untch M, *et al.* 2002. Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *Br J Cancer* 86: 1217-22

Emine D-D, Suzana M-K, Halit Y, *et al.* 2009. Comparative Accuracy of Mammography and Ultrasound in Women with Breast Symptoms According to Age and Breast Density. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 9

Fu Y, Li H. 2016. Assessing Clinical Significance of Serum CA15-3 and Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels in Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 22: 3154-62

Fujimoto Y, Ozawa H, Higuchi T, *et al.* 2019. Improved prognosis of low baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is significantly exclusive in breast cancer patients with high absolute counts of lymphocytes. *Mol Clin Oncol* 10: 275-84

Geng S-K, Fu S-M, Fu Y-P, *et al.* 2018. Neutrophil to lymphocyte ratio is a prognostic factor for disease free survival in patients with breast cancer underwent curative resection. *Medicine* 97: e11898

GLOBOCAN. 2019. Indonesia's Fact Sheet of Cancer. ed. W The Global Cancer Observatory, pp. 2

Gokce MI, Hamidi N, Suer E, *et al.* 2015. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio prior to prostate biopsy to predict biopsy histology: Results of 1836 patients. *Can Urol Assoc J* 9: E761-5

Harahap WA. 2015. Pembedahan Pada Tumor Ganas Payudara. *Majalah Kedokteran Andalas* 38: 54-62

Hernandez CM, Madrona AP, Vazquez PG, *et al.* 2018. Usefulness of lymphocyte-to-monocyte, neutrophil-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as prognostic markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clinical and Translational Oncology* 20: 476-83

Howard R, Kanetsky PA, Egan KM. 2019. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Scientific Reports* 9: 1-10

KEMENKES RI. 2016. Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. Jakarta

KEMENKES RI. 2019. Hari Kanker Sedunia 2019.

Kurebayashi J, Nishimura R, Tanaka K, *et al.* 2004. Significance of serum tumor markers in monitoring advanced breast cancer patients treated with systemic therapy: a prospective study. *Breast Cancer* 11: 389-95

Ly D, Forman D, Ferlay J, *et al.* 2013. An international comparison of male and female breast cancer incidence rates. *Int J Cancer* 132: 1918-26

Makanjuola D, Alkushi A, Alzaid M, *et al.* 2014. Breast cancer in women younger than 30 years: prevalence rate and imaging findings in a symptomatic population. *Pan Afr Med J* 19: 35

Nagpal M, Singh S, Singh P, *et al.* 2016. Tumor markers: A diagnostic tool. *Natl J Maxillofac Surg* 7: 17-20

Noh H, Eomm M, Han A. 2013. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *Journal of breast cancer* 16: 55-9

Nur I. 2014. *Mammography Screening* Pada Kanker Payudara dengan *Generalized Structured Component Analysis*. *Jurnal Statistika, Universitas Muhammadiyah Semarang* 2

Ostroumov D, Fekete-Drimusz N, Saborowski M, *et al.* 2018. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth. *Cell Mol Life Sci* 75: 689-713

Proctor M, McMillan D, Morrison D, *et al.* 2012. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *British journal of cancer* 107: 695

Rostia C. 2012. *Solusi Cerdas Mencegah dan Mengobati Kanker, cetakan pertama*. Jakarta: AgroMedia Pustaka

Samavat H, Kurzer MS. 2015. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer letters* 356: 231-43

Sara SF, Paulo CFJ, Marcelo JBS, *et al.* 2016. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review ecancer. *ecancermedicalscience*

Savitri A. 2015. Kupas Tuntas Kanker Payudara, Leher Rahim, dan Rahim.

Shao Y, Sun X, He Y, *et al.* 2015. Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer. *PloS one* 10: e0133830

Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, *et al.* 2014. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 23: 1204-12

Treffers LW, Hiemstra IH, Kuijpers TW, *et al.* 2016. Neutrophils in cancer. *Immunological Reviews* 273: 312-28

Ulutas KT, Sarici SI, Duzgun O. 2018. Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume for Detection of Resectable Pancreas Cancer. *Biomarker - Indicator of Abnormal Physiological Process*

Weiss CM. 2018. Being A Women. *International Journal Of Breast Cancer*

WHO. 2016. Breast Cancer: Prevention and Control.

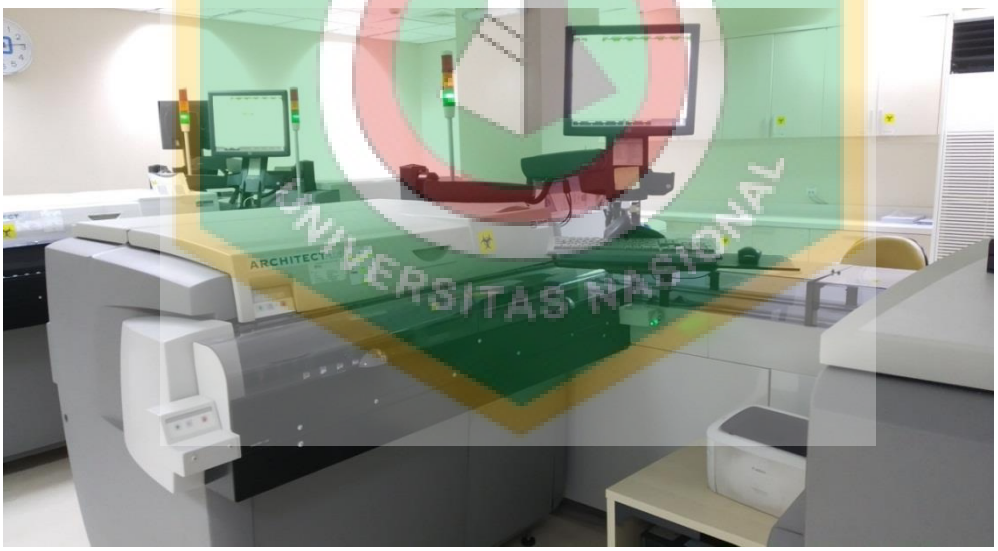
Wu Q, Li M, Zhang S, *et al.* 2015. Clinical diagnostic utility of CA 15-3 for the diagnosis of malignant pleural effusion: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 9: 232-8

Yin X, Wu L, Yang H, *et al.* 2019. Prognostic significance of neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) in patients with ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 98

UNIVERSITAS NASIONAL

Lampiran I Gambar Lampiran

Gambar Lampiran 1. Alat *Cell Dyn Rubi*



Gambar Lampiran 2. Alat Architect i2000sr

Lampiran II Tabel Lampiran

Tabel Lampiran 1. Data penelitian

No.	Jenis Kelamin	Usia	Pemeriksaan Pertama				Pemeriksaan Kedua			
			CA 15-3	Neutrofil	Limfosit	NLR	CA 15-3	Neutrofil	Limfosit	NLR
1	Perempuan	63	19.2	65.2	25	2.61	25.3	52.6	32	1.64
2	Perempuan	64	16.1	65.2	25	2.61	14.5	52.6	32	1.64
3	Perempuan	66	6.1	54.2	33.2	1.63	9.7	46.9	40.8	1.15
4	Perempuan	55	10.6	44.9	40.4	1.11	10.9	48.2	37.7	1.28
5	Perempuan	40	20.2	49.6	32.9	1.51	19.9	58.2	30.1	1.93
6	Perempuan	49	8.2	62.2	25.3	2.46	15	48.5	36.4	1.33
7	Perempuan	51	30.5	62.1	22.3	2.78	98.2	80.3	11.2	7.17
8	Perempuan	66	10.8	49.2	41.6	1.18	14.4	46.8	43	1.09
9	Perempuan	62	5.9	61.5	26.1	2.36	5.4	56.7	30.2	1.88
10	Perempuan	41	18.7	55.4	27.1	2.04	18.6	42.5	41.6	1.02
11	Perempuan	44	40.8	66	24	2.75	3.5	52.3	33.1	1.58
12	Perempuan	67	15.5	67.1	23.6	2.84	10.5	61	29	2.10
13	Perempuan	56	9	46.4	39.6	1.17	10.6	48.2	38	1.27
14	Perempuan	58	13.2	56	32.4	1.73	8.1	55.6	34.2	1.63
15	Perempuan	53	13.5	68.2	23.1	2.95	15.4	70.5	21.4	3.29
16	Perempuan	44	3.5	64.4	25	2.58	35.2	77.2	10.4	7.42
17	Perempuan	49	6.6	51	35.7	1.43	7.4	56.9	30.3	1.88
18	Perempuan	46	8.4	66.9	27.2	2.46	7.2	72.2	21.6	3.34
19	Perempuan	66	31.1	73.3	13.6	5.39	15.3	56.2	22.3	2.52
20	Perempuan	56	10.5	51	34.6	1.47	7.4	45.3	41.2	1.10
21	Perempuan	34	37.4	72.5	11.3	6.42	10.6	57.2	32.1	1.78
22	Perempuan	44	13.7	61	28.8	2.12	15.5	53.8	34.3	1.57
23	Perempuan	72	18.3	72.6	16	4.54	29	70	19.2	3.65
24	Perempuan	69	23	76.6	16.6	4.61	9.3	52.9	39.2	1.35
25	Perempuan	51	29	56	38	1.47	5.8	59.2	31.6	1.87
26	Perempuan	67	20.8	52	30	1.73	16.2	66.1	20.4	3.24
27	Perempuan	64	8.5	62.9	25.3	2.49	13.6	78.2	13.2	5.92
28	Perempuan	49	21.5	48.2	37.6	1.28	8.2	55	34.6	1.59
29	Perempuan	40	11.4	47.8	43.9	1.09	7.2	57	35	1.63
30	Perempuan	47	24.9	67.5	25.8	2.62	12.3	68.1	25.7	2.65
31	Perempuan	48	41.4	73.2	18.4	3.98	17.9	55.2	34	1.62
32	Perempuan	67	8.7	56	27	2.07	20.8	52	30	1.73
33	Perempuan	42	22.3	51.7	33.3	1.55	5.5	50	35	1.43
34	Perempuan	42	20.7	58.7	29.5	1.99	8.5	59.8	31.7	1.89
35	Perempuan	39	30.2	71.1	11.6	6.13	15.7	54	30.6	1.76

No.	Jenis Kelamin	Usia	Pemeriksaan Pertama				Pemeriksaan Kedua			
			CA 15-3	Neutrofil	Limfosit	NLR	CA 15-3	Neutrofil	Limfosit	NLR
36	Perempuan	59	6.3	47.2	39.2	1.20	5.1	52	36	1.44
37	Perempuan	41	6.1	48.1	40.9	1.18	6.4	52.1	33.2	1.57
38	Perempuan	67	11.5	51.8	31.5	1.64	16.3	46.8	43.5	1.08
39	Perempuan	57	10.9	48.2	37.7	1.28	12.4	55.1	32.4	1.70
40	Perempuan	67	31.2	72.3	15.5	4.66	15.5	58.3	35.2	1.66
41	Perempuan	54	3.3	46	39	1.18	7.9	52.3	22.7	2.30
42	Perempuan	47	9.4	58.5	31.9	1.83	17.7	60.3	29.4	2.05
43	Perempuan	72	15.4	55.5	30.2	1.84	12.5	67.3	23	2.93
44	Perempuan	75	8.2	62	26	2.38	9.4	71.7	18.9	3.79
45	Perempuan	64	13.3	62.6	23.7	2.64	10.1	58.2	25.9	2.25
46	Perempuan	42	24.6	41.8	44.1	0.95	24.3	49	36	1.36
47	Perempuan	51	6.2	56	38	1.47	5.5	44	32	1.38
48	Perempuan	57	7	64	21.5	2.98	5.4	68.4	20.4	3.35
49	Perempuan	65	8.2	68.9	19.9	3.46	5.5	62	25.1	2.47
50	Perempuan	55	7.2	51.6	30.1	1.71	7.9	56.7	34.1	1.66
51	Perempuan	54	12.4	44.7	42.4	1.05	12	51.1	37.6	1.36
52	Perempuan	72	25.1	74.5	11.5	6.48	18.2	62.1	28.2	2.20
53	Perempuan	45	28.2	66.8	29	2.30	24.4	64.3	21.2	3.03
54	Perempuan	39	22.6	72.5	18.3	3.96	17.6	59.2	30.5	1.94
55	Perempuan	56	6.2	5	72	0.07	31.3	81	12.5	6.48
56	Perempuan	64	8.1	54.5	29.6	1.84	6.5	44.6	44.7	1.00
57	Perempuan	48	17.3	69.9	18.7	3.74	65.1	68.3	19.3	3.54
58	Perempuan	59	8.4	36	58	0.62	6.7	44.2	41.1	1.08
59	Perempuan	71	12.7	43	46	0.93	8.4	44.2	45	0.98
60	Perempuan	59	31.2	59.2	18.4	3.22	3.9	47.4	41.1	1.15
61	Perempuan	45	6.6	74.6	18	4.14	7.7	74.1	16.8	4.41
62	Perempuan	53	6.9	58	32	1.81	6.8	54.5	32.5	1.68
63	Perempuan	69	2.7	53.3	38.1	1.40	7.1	46.4	42.2	1.10
64	Perempuan	45	15.3	60	25.5	2.35	13.5	53.5	33	1.62
65	Perempuan	48	36.1	78.4	16.1	4.87	49.6	65.5	26.2	2.50
66	Perempuan	38	10.7	54	30	1.80	9.5	52.1	34.4	1.51
67	Perempuan	57	13.6	51.1	32.9	1.55	11	52.9	33.4	1.58
68	Perempuan	72	11	54.6	31.9	1.71	12.9	52.1	34.3	1.52
69	Perempuan	42	22.6	52.9	33.4	1.58	20.3	48	34.1	1.41
70	Perempuan	49	17.9	55.2	34	1.62	24.5	65.4	20.7	3.16
71	Perempuan	65	14.1	52.5	34.5	1.52	14.5	52.6	32	1.64
72	Perempuan	51	12.4	35.7	52.5	0.68	12	45	45.8	0.98
73	Perempuan	66	8.2	59.1	30.9	1.91	6.4	51.3	31.5	1.63

No.	Jenis Kelamin	Usia	Pemeriksaan Pertama				Pemeriksaan Kedua			
			CA 15-3	Neutrofil	Limfosit	NLR	CA 15-3	Neutrofil	Limfosit	NLR
74	Perempuan	55	12.4	44.7	42.4	1.05	11.7	56.8	34.1	1.67
75	Perempuan	58	15.8	54	33.3	1.62	12.8	52.1	37.4	1.39
76	Perempuan	43	24.6	71.7	23.1	3.10	24.3	41.8	44.1	0.95
77	Perempuan	43	17.5	60	30	2.00	6.8	58	29	2.00
78	Perempuan	42	16.3	69.9	21.8	3.21	31.1	80.5	12.5	6.44
79	Perempuan	62	4.8	47.9	41.9	1.14	6.2	54.1	36.2	1.49
80	Perempuan	60	20	65.7	19.6	3.35	19.7	69.6	20.4	3.41
81	Perempuan	52	8.2	62.2	25.3	2.46	9.1	50.8	34.4	1.48
82	Perempuan	53	13.3	52.6	32	1.64	14.5	56.1	30	1.87

UNIVERSITAS NASIONAL

Tabel Lampiran 2. Uji Regresi Linear Sebelum Terapi

Variables Entered/Removed[a]

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	NLR_1Y[b]	.	Enter

a. Dependent Variable: CA153_1X

b. All requested variables entered.

Model Summary[b]

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.571[a]	.326	.318	7.54610

a. Predictors: (Constant), NLR_1Y

b. Dependent Variable: CA153_1X

ANOVA[a]

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	2208.379	1	2208.379	38.782	.000[b]
	Residual	4555.491	80	56.944		
	Total	6763.870	81			

a. Dependent Variable: CA153_1X

b. Predictors: (Constant), NLR_1Y

Coefficients[a]

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	6.444	1.695		3.802	.000
	NLR_1Y	3.962	.636	.571	6.228	.000

a. Dependent Variable: CA153_1X

Residuals Statistics[a]

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	6.7214	32.1157	15.6366	5.22149	82
Residual	-16.24537	23.46135	.00000	7.49938	82
Std. Predicted Value	-1.707	3.156	.000	1.000	82
Std. Residual	-2.153	3.109	.000	.994	82

a. Dependent Variable: CA153_1X

Tabel Lampiran 3. Uji Regresi Linear Sesudah Terapi

Variables Entered/Removed[a]

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	NLR_2[b]	.	Enter

a. Dependent Variable: CA153_2

b. All requested variables entered.

Model Summary[b]

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.570[a]	.324	.316	11.15552

a. Predictors: (Constant), NLR_2

b. Dependent Variable: CA153_2

ANOVA[a]

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	4781.794	1	4781.794	38.425	.000[b]
	Residual	9955.654	80	124.446		
	Total	14737.449	81			

a. Dependent Variable: CA153_2

b. Predictors: (Constant), NLR_2

Coefficients[a]

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2.947	2.313		1.274	.206
	NLR_2	5.554	.896	.570	6.199	.000

a. Dependent Variable: CA153_2

Residuals Statistics[a]

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	8.2238	44.1593	15.0805	7.68339	82
Residual	-22.22801	55.42928	.00000	11.08645	82
Std. Predicted Value	-.892	3.785	.000	1.000	82
Std. Residual	-1.993	4.969	.000	.994	82

a. Dependent Variable: CA153_2

UNIVERSITAS NASIONAL

UNIVERSITAS NASIONAL