



Hubungan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) terhadap Ukuran Massa Tumor dan Anemia pada Kejadian Mioma Uteri

The Relationship of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) To Tumor Mass Size and Anemia of Uterine Myoma Incidence

Yemima Agnes Christy Djuda¹, Puspita Sari², Rosa Dwi Wahyuni³, I Putu Fery Immanuel White⁴, Arlin Rinni Tutu⁵

¹Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako, Palu, Indonesia

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako, Palu, Indonesia

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako

⁴Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako

⁵Departemen Patologi Anatomi, RSUD Undata Sulawesi Tengah

*Penulis Korespondensi. Yemima Agnes Christy Djuda. Email: yemima.agnes360@gmail.com

Article Info

Article History:

Received : 24 Oktober 2024

Accepted : 20 Desember 2024

Abstrak

Latar Belakang: Mioma uteri atau umumnya disebut leiomyoma menjadi jenis tumor monoklonal jinak sel otot polos uterus yang paling umum ditemukan pada kelompok usia reproduksi, yaitu sekitar 20-50% wanita, dan lebih dari 70% wanita pada awal tahap menopause disebabkan oleh karakteristik perkembangan tumor yang sangat dipengaruhi oleh faktor hormonal. NLR (*Neutrophil-Lymphocyte Ratio*) merupakan indikator prognostik kelangsungan hidup keseluruhan dari penderita mioma uteri. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis keterkaitan antara nilai NLR, ukuran massa tumor, dan anemia pada pasien mioma uteri guna menentukan prognosis penyakit

Metode: Menggunakan desain observasional analitik "*Cross Sectional*". Sampel penelitian diambil dari data rekam medis dengan cara *total sampling* sebanyak 113 pasien. Data yang diambil berupa usia, jumlah paritas, ukuran tumor dengan USG dan hasil pemeriksaan darah lengkap pasien rawat inap dan rawat jalan di RSUD Undata Sulawesi Tengah yang di diagnosis mioma uteri. Uji statistik yang digunakan adalah uji *Spearman*.

Hasil: Berdasarkan karakteristik pasien, mayoritas pasien mioma uteri berusia antara 36-55 tahun, dan sebagian besar memiliki status paritas multipara (paritas 2-5). Analisis bivariat menunjukkan nilai *p-value* 0,575 pada hubungan antara NLR dan ukuran massa tumor dan nilai *p-value* 0,024 pada hubungan antara NLR dan anemia.

Kesimpulan: Tidak ada hubungan yang signifikan antara NLR dan ukuran massa tumor, namun terdapat hubungan signifikan antara NLR dan anemia dalam kejadian mioma uteri. Studi tambahan perlu dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih banyak.

Abstract

Background: Uterine myoma or commonly called leiomyoma is a type of benign monoclonal tumor of uterine smooth muscle cells that is most commonly found in the reproductive age group, which is around 20-50% of women, and more than 70% of women in the early stages of menopause due to the characteristics of tumor development that are greatly influenced by hormonal factors. NLR (*Neutrophil-Lymphocyte Ratio*) is a prognostic indicator of overall survival of uterine myoma patients. This study aims to analyze the relationship between NLR values, tumor

Kata Kunci:

Anemia, pemeriksaan darah, leiomyoma, myoma, prognosis

Keywords:

Anemia, Hematologic Test, Leiomyoma, Myoma, Prognosis

mass size, and anemia in uterine myoma patients to determine the prognosis of the disease

Method: Using an analytical observational design 'Cross Sectional'. The study sample was taken from medical record data by total sampling of 113 patients. Data taken in the form of age, number of parities, tumour size by ultrasound and complete blood test results of inpatients and outpatients at Undata Hospital, Central Sulawesi who were diagnosed with uterine myoma. The statistical test used was the Spearman test.

Result: Based on patient characteristics, the majority of uterine myoma patients were aged between 36-55 years, and most had multiparity status (parity 2-5). Bivariate analysis showed a p-value of 0.575 in the relationship between NLR and tumor mass size and a p-value of 0.024 in the relationship between NLR and anemia.

Conclusion: There was no significant relationship between NLR and tumor mass size, and there was a significant relationship between NLR and anemia in the incidence of uterine myoma. Further research is needed with larger samples.

PENDAHULUAN

Mioma uteri atau sering disebut dengan leiomyoma merupakan salah satu jenis tumor monoklonal jinak sel otot polos uterus yang terbentuk karena mutasi genetik dan berkembang terutama akibat dari ketidakseimbangan hormon reproduksi yaitu hormon estrogen dan progesteron. Tumor ini paling sering dijumpai pada perempuan kelompok usia reproduksi yaitu sekitar 20-50% perempuan dan di awal masa menopause sekitar 70% karena sifat perkembangan tumor yang sangat dipengaruhi oleh faktor hormonal. Pada banyak kasus, tumor ini bersifat asimtomatis (tidak bergejala sama sekali). Kejadian mortalitas umumnya akibat dari perdarahan hebat yang menyebabkan anemia berat.¹

Etiologi dari mioma uteri yaitu pengaruh dari abnormalitas gen yang disebabkan oleh mutasi genetik dan kelainan kromosom. Beberapa faktor risikonya yaitu genetik, ras, usia, *lifestyle*, faktor diet, obesitas, siklus haid, (berkaitan dengan hormon), paritas, infeksi serta komorbid.^{1,2} Suatu teori mengungkapkan salah satu faktor indikator adalah pengaruh estrogen. Semakin besar paparan estrogen maka kemungkinan terjadi mioma uteri semakin besar.³

Patofisiologi dari mioma uteri sendiri masih belum diketahui dengan jelas. Beberapa teori dikemukakan yaitu teori hormonal dan inflamasi, diawali dengan

mutasi genetik yang menyebabkan pertambahan yang signifikan dari produksi reseptor estrogen pada miometrium. Sebagai kompensasi, kadar estrogen meningkat karena aktivitas aromatase yang tinggi dan terjadinya konversi androgen menjadi estrogen. Estrogen akan mendorong proliferasi sel dengan menghambat jalur apoptosis dan merangsang, *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Epidermal Growth Factor* (EGF). Estrogen juga akan merangsang terbentuknya reseptor progesteron terutama di bagian luar miometrium. Progesteron mendasari terbentuknya tumor melalui perangsangan *Insulin Like Growth Factor* (IGF-1), *Transforming Growth Factor* (TGF), dan EGF. Siklus hormonal inilah yang menjadi dasar penurunan volume tumor saat menopause. Teori proses inflamasi menjelaskan masa menstruasi adalah proses inflamasi ringan yang ditandai dengan hipoksia serta kerusakan pada pembuluh darah. Hal ini akan dikompensasi tubuh berupa pelepasan zat vasokonstriksi. Proses inflamasi yang berulang kali setiap siklus haid akan memicu percepatan terbentuknya matriks ekstraseluler yang akan merangsang proliferasi sel.¹

Diagnosis dari mioma uteri dapat dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik maupun pemeriksaan penunjang. Mioma uteri yang simtomatis ditinjau dari ukuran dan lokasinya di dalam uterus dapat bermanifestasi dengan gejala massal (tekanan panggul, nyeri punggung atau perut, rasa

penyakit (seperti: nyeri, penuh pada perut), perdarahan uterus abnormal, dismenorrhea, peningkatan frekuensi berkemih, konstipasi, disfungsi seksual, atau dapat dikaitkan dengan infertilitas dan hasil obstetrik buruk lainnya.⁴ Pada pemeriksaan fisik biasanya ditemukan pembesaran perut akibat dari ukuran atau volume massa tumor. Anemia dapat ditemukan pada mioma uteri simptomatis dengan perdarahan uterus abnormal yang dapat dinilai dari area konjungtiva maupun ekstremitas. Pemeriksaan penunjang yang umum dilakukan yaitu pemeriksaan radiologis, pemeriksaan hematologi dan pemeriksaan histopatologi. USG merupakan pemeriksaan radiologis lini pertama yang paling umum digunakan untuk mioma uteri. Dalam banyak kasus, pemeriksaan ini cukup untuk mendiagnosis mioma uteri dengan sensitivitas 90%–99%. Pemeriksaan laboratorium darah lengkap bertujuan untuk menentukan status anemia serta pemeriksaan histopatologi untuk menyingkirkan potensi keganasan.^{1,5}

NLR (*Neutrophil Lymphocyte Ratio*) dihitung sebagai rasio sederhana antara neutrofil dan jumlah limfosit diukur dalam darah tepi. NLR sebagai biomarker yang mencerminkan keseimbangan antara dua aspek sistem kekebalan: inflamasi akut dan kronis (seperti yang ditunjukkan oleh jumlah neutrofil) dan imunitas adaptif (jumlah limfosit). NLR menunjukkan keseimbangan antara pro-tumor dan anti-tumor dan dapat digunakan untuk mengevaluasi reaksi inflamasi kejadian mioma uteri.^{6,7}

NLR mencerminkan intensitas reaksi inflamasi imun dan tekanan fisiologis terhadap penyakit. Peningkatan nilai NLR dikaitkan dengan memburuknya perjalanan klinis, penurunan nilai NLR dikaitkan dengan perbaikan klinis dan hasil klinis yang baik. NLR merupakan indikator prognostik kelangsungan hidup keseluruhan dari penderita mioma uteri.⁸

NLR berfungsi sebagai biomarker yang sederhana dan efektif untuk inflamasi sistemik. Pada pasien yang didiagnosis dengan mioma uteri, nilai NLR yang lebih tinggi telah dikaitkan dengan peningkatan

respons inflamasi, yang mungkin berkorelasi dengan karakteristik tumor seperti ukuran. NLR yang meningkat dapat mengindikasikan lingkungan inflamasi yang lebih agresif yang dapat memengaruhi pertumbuhan tumor.^{9,10} NLR juga dapat digunakan untuk memantau efektivitas terapi pada pasien dengan tumor jinak. Dengan memantau perubahan nilai NLR seiring waktu, dokter dapat menilai apakah terapi yang diberikan efektif atau perlu disesuaikan.¹¹

NLR meningkat pada pasien anemia sedang dan berat. Peningkatan rasio ini lebih jelas terlihat seiring dengan meningkatnya tingkat keparahan anemia. Hal ini menunjukkan bahwa seiring meningkatnya respons peradangan tubuh, hal itu dapat memengaruhi parameter hematologi, termasuk kadar hemoglobin.¹²

Meskipun peningkatan NLR dikaitkan dengan anemia, penting untuk dicatat bahwa hal itu mungkin tidak berfungsi sebagai alat diagnostik definitif untuk anemia itu sendiri. Sebaliknya, hal itu dapat berguna untuk memantau kondisi peradangan pada pasien anemia, terutama pada populasi di mana peradangan merupakan faktor penyebab anemia.¹³

Salah satu keunggulan pemeriksaan NLR adalah kemudahan dan keterjangkauannya. Pemeriksaan ini merupakan bagian dari analisis darah rutin (Complete Blood Count/CBC) yang dapat dilakukan di banyak laboratorium, sehingga memudahkan akses bagi pasien.¹¹

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan nilai NLR dengan ukuran massa tumor dan anemia pada penderita mioma uteri untuk mengevaluasi pengobatan dan menentukan prognosis penyakit.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif, menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan metode *cross sectional*. Desain ini membantu peneliti untuk melihat apakah terdapat hubungan antara nilai NLR terhadap ukuran massa

tumor dan anemia pada kejadian mioma uteri. Pengambilan data secara retrospektif (melalui rekam medik) di RSUD Undata Sulawesi Tengah dalam periode tahun 2019-2022.

Pengambilan sampel penelitian dilakukan dengan *total sampling* sebanyak 113 sampel yang telah melewati tahap inklusi dan eksklusi. Populasi yang diteliti adalah pasien rawat inap maupun rawat jalan yang didiagnosis mioma uteri di RSUD Undata Palu dalam periode waktu 2019-2022. Pengumpulan data mengenai karakteristik pasien (meliputi usia dan paritas), hasil USG, hasil pemeriksaan darah lengkap (meliputi hemoglobin, limfosit, neutrofil, dan NLR). Data dimuat ke dalam *Case Form Record* (CFR).

Analisis data yang dilakukan mencakup uji normalitas dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* karena jumlah sampel >50. Hubungan terhadap variabel penelitian dianalisis menggunakan uji *Spearman* karena distribusi data tidak normal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Hasil penelitian terhadap 113 rekam medis pasien yang di diagnosis mioma uteri di RSUD Undata Sulawesi Tengah didapatkan sebagian besar sampel terdapat pada masa dewasa akhir yaitu usia 36-45 tahun (42,5%) dan masa lansia awal yaitu rentang usia 46-55 tahun (42,5%).

Tabel 1. Karakteristik Sampel dan Hasil Pengukuran Parameter Hematologi pada Pasien Mioma Uteri di RSUD Undata Sulawesi Tengah Tahun 2019-2022

Variabel	n (n=113)	%
Usia		
Remaja Awal (12-16 tahun)	0	0
Remaja Akhir (17-25 tahun)	1	0,9
Dewasa Awal (26-35 tahun)	12	10,6
Dewasa Akhir (36-45 tahun)	48	42,5
Lansia Awal (46-55 tahun)	48	42,5
Lansia Akhir (56-65 tahun)	4	3,5
Manula (>65 tahun)	0	0
Paritas		
Nullipara (belum pernah melahirkan)	24	21,2
Primipara (jumlah paritas 1)	19	16,8
Multipara (jumlah paritas 2-5)	61	54,0
Grandemultipara (jumlah paritas >5)	10	8,0
Nilai Neutrofil		
Rendah (<50%)	20	17,7
Normal (50-70%)	64	56,6
Tinggi (>70%)	29	25,7
Nilai Limfosit		
Rendah (<20%)	27	23,9
Normal (20-40%)	70	61,9
Tinggi (>40%)	16	14,2
Nilai NLR (Zahorec Index)		
<0,7	1	0,9
0,7-2 (Normal)	48	42,5
2-3	30	26,5
3-7	28	24,8
7-11	4	3,5
11-17	0	0
17-23	2	1,8

Tabel 2. Karakteristik Sampel dan Hasil Pengukuran Parameter Hematologi pada Pasien Mioma Uteri di RSUD Undata Sulawesi Tengah Tahun 2019-2022

Variabel	n (n=113)	%
Anemia		
Tidak Anemia	24	21,2
Anemia	89	78,8
Diameter maksimal massa tumor (cm)		
<5 cm	1	0,9
5-10 cm	30	26,5
>10 cm	82	72,6

Berdasarkan jumlah paritas pasien yang di diagnosis mioma uteri, terdapat 24 pasien (21,2%) nullipara, sebanyak 19 pasien (16,8%) primipara, se-banyak 61 pasien (54,0%) multipara, se-banyak 10 pasien (8,0%) grandemultipara. karakteristik sampel ditampilkan pada Tabel 1.

Hasil uji korelasi *Spearman*, diperoleh nilai signifikansi korelasi NLR terhadap ukuran massa tumor pada pasien mioma uteri yaitu $p=0,575$ maka dapat dinyatakan bahwa secara statistik tidak terdapat hubungan yang signifikan sedangkan nilai signifikansi korelasi NLR terhadap anemia pada kejadian mioma uteri didapatkan nilai $p=0,024$ maka dinyatakan bahwa secara statistik terdapat korelasi lemah.

Pembahasan

Mioma uteri adalah tumor jinak tersering pada wanita di atas usia 30 tahun. Dari penelitian didapatkan hasil yang sejalan dengan teori bahwa mioma uteri sangat dipengaruhi oleh kadar hormon estrogen dan progesteron. Kadar hormon estrogen dan progesteron meningkat pada usia reproduktif dan semakin meningkat usia maka terjadi peningkatan resiko perkembangan dari mioma uteri. Karakteristik usia pada penelitian ini sejalan dengan penelitian Putu dan Kurniawan (2020) yaitu penderita mioma uteri yang terbanyak adalah penderita berusia 35-50 tahun dan jarang pada usia di bawah 20 tahun dikarenakan pada usia sebelum menarache kadar estrogen masih rendah,

meningkat pada usia reproduksi, serta turun pada usia menopause.^{14,15}

Menurut teori bahwa peningkatan jumlah kehamilan akan menurunkan resiko mioma. Wanita yang sering melahirkan lebih sedikit kemungkinan untuk terjadinya perkembangan mioma dibandingkan dengan wanita nullipara atau primipara. Hal ini disebabkan besarnya jumlah reseptor estrogen yang berkurang di lapisan miometrium setelah kehamilan. Paritas menandakan penurunan siklus menstruasi dan kehamilan yang dapat menyebabkan perubahan pada hormon ovarium, faktor pertumbuhan, dan kadar reseptor estrogen, serta perubahan pada jaringan uterus sehingga mioma diketahui lebih sering pada wanita nulipara.¹⁵

Pada penelitian ini dida-patkan hasil yang berbanding terbalik dengan teori dimana kejadian mioma uteri lebih banyak terjadi pada kelompok multipara. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Putu dan Kurniawan (2020) dimana penderita mioma uteri lebih banyak terjadi pada kelompok multipara. Hal ini dikarenakan semakin banyak paritas dengan jarak ke-hamilan kurang dari 2 tahun maka semakin memicu pesatnya pertumbuhan mioma uteri karena terjadi peningkatan hormon estrogen yang tidak stabil karena adanya proses pe-nyembuhan/ involusi uterus yang belum sempurna.¹⁴

Berdasarkan data distribusi nilai neutrofil (Tabel 1), didapatkan sebanyak 20 pasien (17,7%) dengan nilai neutrofil rendah, sebanyak 64 pasien (56,6%) dengan nilai

neutrofil normal, dan sebanyak 29 pasien (25,7%) dengan nilai neutrofil tinggi.

Penelitian Hardyanti et al. (2021) menyatakan bahwa peningkatan neutrofil terjadi pada pertengahan hingga akhir fase sekretori pada fase menstruasi.^{16,17} Sebuah penelitian menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam jumlah neutrofil dan sitokin terkait dalam cairan peritoneum pada model tikus dengan endometriosis.⁷

Penelitian Hardyanti et al. (2021) terkait kista endometriosis (neoplasma jinak) menyatakan semakin meningkatnya aktivitas neutrofil maka akan menginduksi faktor inflamasi. Produksi estrogen yang berlebihan pada pasien kista endometriosis diinduksi oleh IL-8 dan dimediasi IL-1 yang selanjutnya menyebabkan perekrutan neutrofil ke tempat implantasi lesi. Perekrutan neutrofil tersebut menyebabkan adanya reaksi inflamasi. Neutrofil akan memproduksi sitokin proinflamasi seperti VEGF, interleukin-8 (IL-8), ROS (Reactive Oxygen Species) yang menyebabkan perkembangan kista maupun tumor. ROS dapat mengakibatkan perubahan fungsi pada sel dan DNA serta aktivasi cascade proteolitik sehingga menyebabkan peradangan dan kerusakan kerusakan endometrium.¹⁶ Hasil penelitian ini berbanding terbalik dengan teori penelitian terdahulu, dimana didapatkan sebagian besar sampel pasien dengan mioma uteri memiliki nilai neutrofil normal (56,6%), hal ini mungkin bisa disebabkan oleh 2 hal, yaitu pada saat pemeriksaan parameter hematologi, kondisi ukuran tumor pasien sudah cukup besar (>5 cm) dimana tahapan inflamasi & proliferasi sel-sel tumor awal yang diperankan oleh neutrofil sudah terlewat. Kedua, hal ini bisa disebabkan karena nilai klasifikasi nilai neutrofil yang bervariasi, sehingga beberapa nilai neutrofil pada pasien mioma uteri berada pada batas nilai neutrofil normal (50-70%) dan nilai neutrofil tinggi (>70%).

Berdasarkan data distribusi nilai limfosit (Tabel 1), didapatkan sebanyak 27 pasien (23,9%) dengan nilai limfosit rendah, sebanyak 70 pasien (61,9%) dengan

nilai limfosit normal, dan sebanyak 16 pasien (14,2%) dengan nilai limfosit tinggi. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sevostyanova et al. (2020) dan Bourdon et al. (2021) dimana pasien dengan mioma uteri mengalami peningkatan jumlah absolut limfosit T (sel pengaturan polarisasi respon imun dan ekspresi sitotoksitas terhadap patogen dan sel abnormal) dengan penanda apoptosis dengan jumlah limfosit absolut yang abnormal dengan aktivasi imunitas adaptif sistemik dan potensi sitotoksik pada wanita usia reproduksi dengan mioma uteri. Sitokin dianggap sebagai faktor yang mengatur apoptosis dan peradangan, dan TNF- α sering berperan sebagai molekul pemberi sinyal apoptosis sel, peningkatan kadar mediator proinflamasi (TNF- α , protein C-reaktif, interferon-b) memicu reaksi tersebut sebagai penanda peradangan, dan berpartisipasi dalam neoangiogenesis dan remodeling jaringan uterus. Peningkatan kadar penanda apoptosis pada wanita dengan mioma uteri bergantung pada intensifnya kematian sel terprogram akibat peningkatan aktivitas proliferasi namun, tingkat apoptosis pada pasien mungkin tidak cukup untuk mengatasi proses proliferasi karena ditemukan peningkatan kadar dasar FGF dan adanya tumor jinak.^{17,18}

Berdasarkan data distribusi nilai NLR (Tabel 1), didapatkan jumlah sampel terbanyak pada nilai NLR diatas normal yaitu pada nilai >2 *cutoff* sebanyak 64 sampel (56,6%). Berdasarkan data kejadian anemia yang diukur dari kadar hemoglobin pasien yang di diagnosis mioma uteri (Tabel 1), didapatkan sebanyak 89 pasien (78,8%) menderita anemia dan sebanyak 24 pasien (21,2%) tidak mengalami anemia. Berdasarkan data distribusi diameter maksimal ukuran massa tumor pada pasien yang di diagnosis mioma uteri (Tabel 1), didapatkan sebanyak 1 pasien (0,9%) dengan ukuran massa tumor <5 cm, sebanyak 30 pasien (26,5%) dengan rentang ukuran massa tumor 5-10 cm, dan sebanyak 82 pasien (72,6%) dengan ukuran massa tumor >10 cm.

Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan teori maupun penelitian yang dilaporkan oleh Duan (2022) mengenai mioma uteri yang melaporkan adanya perbedaan NLR yang signifikan antara pasien dengan mioma uteri berukuran >5 cm dan pasien dengan tumor berukuran <5 cm.⁷

Menurut teori, respon peradangan memainkan peran penting dalam terjadinya perkembangan tumor. Sel inflamasi seperti neutrofil, yang tertarik oleh kemokin dan sitokin yang disekresikan dari sel tumor, dapat menyusup ke lingkungan mikro tumor dan berinteraksi dengan tumor necrosis factor alpha (TNF- α) dan interleukin dapat meningkatkan respon imun tumor yang menyebabkan proliferasi sel tumor. Selain itu, neutrofil dapat mendorong perkembangan tumor melalui jalur pensinyalan *transforming growth factor-beta* (TGF- β). Respons limfosit merupakan faktor penting dalam respons imun tumor, dan memainkan peran penting dalam menghambat pertumbuhan dan perkembangan tumor. Pada tahap awal tumorigenesis, sistem kekebalan tubuh yang tidak seimbang bermanifestasi sebagai limfositopenia dan gangguan respon imun yang mengganggu efektivitas respon imun host-tumor dan mendorong proliferasi lebih lanjut.¹⁹

Teori dari beberapa penelitian terdahulu menyatakan bahwa faktor pertumbuhan dapat dipertimbangkan menjadi kontributor utama perkembangan mioma uteri dan mengaktifkan beberapa jalur persinyalan, mengatur proses seluler utama, termasuk peradangan, proliferasi, angiogenesis, dan fibrosis yang terkait dengan perkembangan dan pertumbuhan mioma uteri. Kemampuan inflamasi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi jumlah dan ukuran massa tumor. Respons fibrotik berkembang seiring dengan perekrutan sel inflamasi ke lokasi cedera dan aktivasi fibroblas penghasil kolagen. Oleh karena itu, peningkatan reaksi inflamasi pada jaringan dapat dikaitkan dengan jumlah jaringan yang terkena.

Zhenk et al (2015, yang disitasi oleh Çinar et al., 2016) menemukan peradangan

dan potensi hubungannya dengan mioma uteri. Terdapat peningkatan aktivasi fibroblas dan penanda peradangan seperti transformasi faktor pertumbuhan beta, aktivin, infiltrasi neutrofil pada pasien dengan mioma uteri. Sebagai penanda inflamasi, NLR menunjukkan peningkatan pada pasien dengan ukuran massa tumor mioma besar dibandingkan pasien dengan ukuran massa tumor mioma kecil(20).²⁰

Pada pasien yang didiagnosis dengan mioma uteri, nilai NLR yang lebih tinggi telah dikaitkan dengan peningkatan respons inflamasi, yang mungkin berkorelasi dengan karakteristik tumor seperti ukuran. NLR yang meningkat dapat mengindikasikan lingkungan inflamasi yang lebih agresif yang dapat mempengaruhi pertumbuhan tumor.^{9,10}

Penelitian Duan et. al. (2022) menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif yang signifikan antara NLR dan ukuran tumor pada pasien dengan mioma uteri. Secara khusus, pasien dengan mioma uteri yang lebih besar menunjukkan nilai NLR yang lebih tinggi, yang menunjukkan bahwa seiring bertambahnya massa tumor, demikian pula respons inflamasi yang tercermin oleh NLR. Korelasi ini menggarisbawahi potensi penggunaan NLR sebagai alat prognostik dalam menilai tingkat keparahan dan pertumbuhan mioma uteri.^{7,9,10}

Secara statistik dari uji yang dilakukan oleh peneliti, didapatkan hasil yang tidak berhubungan tetapi secara klinis dapat dikatakan berhubungan karena didapatkan 63 pasien (55,7%) dengan NLR diatas normal (>2 cutoff) dan ukuran massa tumor >5 cm.

Salah satu gejala umum pada mioma uteri adalah perdarahan. Hasil penelitian ini sejalan dengan teori maupun penelitian yang dilakukan oleh Madendag et al. (2018) dimana kadar hemoglobin serum pada penderita mioma uteri secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada kelompok kontrol yang sehat.²¹

Jenis pendarahan pada mioma uteri dapat bervariasi, tetapi presentasi yang paling umum terjadi salah satunya yaitu

perkembangan aliran menstruasi yang semakin berat dan berlangsung lebih lama dari durasi normal (menorrhagia). Perdarahan pervaginam ini menyebabkan sebagian besar penderita mioma uteri mengalami penurunan kadar hemoglobin.²¹

Mioma uteri dapat menyebabkan ketidakseimbangan hormon yang menyebabkan kontraksi uterus, yang juga menyebabkan kehilangan lebih banyak darah selama menstruasi. Lokasi mioma juga menjadi perhatian khusus ketika mempertimbangkan hubungan antara mioma uteri dan anemia. Empat jenis mioma uteri tergantung lokasinya, yang semuanya dapat menyebabkan anemia.²²

Penelitian yazeed et. al. (2023) menyatakan keadaan inflamasi meningkat pada anemia. NLR yang meningkat memiliki Hb yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan dengan NLR normal. Meskipun nilai diagnostik NLR pada anemia kurang baik dalam penelitian ini namun tetap menunjukkan kegunaan NLR dalam memprediksi perkembangan dan progresivitas anemia yang terkait dengan penyakit kronis. Hubungan hipoksia dan iskemia dengan anemia dapat memicu terjadinya inflamasi pada leukosit dengan meningkatkan reaktivitas pembuluh darah terhadap katekolamin. Selain itu, zat besi telah ditunjukkan dalam banyak penelitian sebagai hal yang sangat penting untuk proliferasi dan pematangan sel imun, terutama limfosit, yang terkait dengan respons spesifik terhadap infeksi.¹³

Sebuah studi *cross-sectional* pada pasien dengan mioma uteri menemukan bahwa diameter maksimum ukuran massa tumor mioma merupakan faktor perancu dalam korelasi antara penanda inflamasi (NLR) dan anemia(20,23). Meskipun belum ada bukti langsung mengenai korelasi antara NLR dan anemia pada pasien mioma uteri, diketahui bahwa kehilangan banyak darah akibat mioma uteri dapat menyebabkan anemia dan NLR telah diidentifikasi sebagai prediktor signifikan terhadap pertumbuhan mioma uteri. Penelitian lebih lanjut diperlukan

untuk menganalisis korelasi ini dan mekanisme yang mendasarinya.

Penelitian ini memiliki kekurangan yaitu data parameter hematologi hanya diambil pada satu waktu yaitu saat pasien masuk rumah sakit pertama kali. Meskipun Nilai NLR rata-rata meningkat, akan tetapi penderita mioma uteri yang telah lama terdiagnosa dengan yang baru terdiagnosa tidak diklasifikasikan. Hal ini mungkin mempengaruhi nilai neutrofil dan nilai limfosit yang tidak menunjukkan nilai yang signifikan sesuai teori dikarenakan pada penderita mioma uteri yang telah lama terdiagnosa gejala yang sudah timbul dan pada kondisi dimana tumor sudah membesar (>5cm).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

- Berdasarkan hasil penelitian, secara statistik tidak ditemukan adanya hubungan signifikan antara NLR dan ukuran massa tumor.
- Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan adanya hubungan signifikan antara NLR dan anemia.

Saran

Perlu penelitian lebih lanjut di tahap awal perkembangan penyakit untuk memperkuat kemungkinan adanya hubungan antara NLR dengan ukuran massa tumor dan anemia pada kejadian mioma uteri. Hal ini bisa dilakukan dengan mengklasifikasikan pasien yang telah lama terdiagnosis dan pasien yang baru saja terdiagnosis. Dianjurkan bagi peneliti selanjutnya untuk mencari sampel yang lebih besar.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini didanai oleh DIPA BLU (Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran Badan Layanan Umum) Universitas, Fakultas Pas-casarjana, dan PSDKU Universitas Tadulako.

DAFTAR PUSTAKA

- Lubis PN. Diagnosis dan tatalaksana

- mioma uteri. *Cermin Dunia Kedokt.* 2020;47(3):196–200.
2. Akram S, Akmal A, Ahmad S, Ahmad H, Roohi N. Clinicopathological patterns and biochemical markers in serum of uterine leiomyoma patients. *Albus Sci.* 2022;2022(2):1–7.
 3. Finot F, Puspasari D, Wijaya I. Ekspresi reseptor estrogen dan reseptor progesteron pada pasien dengan leiomioma uteri. *Medica Hosp J Clin Med.* 2021;8(1):62–8.
 4. Hartoyo AT, Pangastuti N. Fibroid uterus dan infertilitas. *Cermin Dunia Kedokt.* 2022;49(3):143–6.
 5. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;149(1):3–9.
 6. Kourilovitch M, Galarza–Maldonado C. Could a simple biomarker as neutrophil-to-lymphocyte ratio reflect complex processes orchestrated by neutrophils? *J Transl Autoimmun.* 2022;(xxxx):100159.
 7. Duan Y, Peng Y, Shi X, Zhao Y, Liu K, Zhou R, et al. Retracted: Correlation between platelet-lymphocyte ratio and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with uterine leiomyoma: A cross-sectional study. *J Oncol.* 2022;2022.
 8. Jozef Firment IH. Zahorec index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, valid biomarker of inflammation, immune response to infection, cancer, surgery. *Bratislava Med J.* 2021;125(2):75–83.
 9. Srisutha P, Santibenchakul S, Ariyasriwatana C, Oranratanaphan S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) for preoperative differentiation between uterine leiomyosarcoma (LMS) and uterine leiomyoma: A case-controlled study. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2023;24(2):701–7.
 10. Zhang G, Yu X, Zhu L, Fan Q, Shi H, Lang J. Preoperative clinical characteristics scoring system for differentiating uterine leiomyosarcoma from fibroid. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1–7.
 11. Nurdin N, Kalma K, Hasnawati H, Nasir H. Profil nilai neutrophil lymphocyte ratio (NLR) pada penderita diabetes melitus tipe-2. *J Media Anal Kesehat.* 2021;12(1):64.
 12. Hegde AN, Puranik N. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet- lymphocyte ratio in iron deficiency anemia. *Int J Clin Exp Physiol.* 2020;7(4):146–50.
 13. Alshuweishi Y, Alfaifi M, Almoghrabi Y, Al-Sheikh YA, Alfhili MA. A retrospective analysis of the association of neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) with anemia in the saudi population. *Med.* 2023;59(9):1592.
 14. Putu, Kurniawan. Hubungan usia dan paritas dengan kejadian mioma uteri di RSUD wagaya denpasar tahun 2016-2017. *Bali Heal J.* 2020;5(2):104–10.
 15. Wianry. Karakteristik penderita mioma uteri di rumah sakit TK II putri hijau medan kesdam-i / BB tahun 2013. *Intisari Sains Medis.* 2021;12(1):391–5.
 16. Dewi YHS, Aryani R, Amalia H. Hubungan jumlah neutrofil pada jaringan histopatologi dengan derajat dismenore pada kista endometriosis. In: KONSTELASI ILMIAH MAHASISWA UNISSULA (KIMU) KLASSTER KESEHATAN. Semarang: UNISSULA; 2021. p. 122–32.
 17. Sevostyanova O, Lisovskaya T, Chistyakova G, Kiseleva M, Sevostyanova N, Remizova I, et al. Proinflammatory mediators and reproductive failure in women with uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(S1):33–5.
 18. Bourdon M, Santulli P, Jeljeli M, Vannuccini S, Marcellin L, Doridot L, et al. Immunological changes associated with adenomyosis: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2021;27(1):108–29.
 19. Xie T, Hou D, Wang J, Zhao S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and

- platelet-to-lymphocyte ratio as predictive markers in hepatoblastoma. *Front Pediatr.* 2023;11(April):1–8.
20. Çinar M, Aksoy RT, Irfan Gözel A, Tokmak A, Yenicesu O, Sarikaya E, et al. The association between clinical parameters and uterine fibroid size in patients who underwent abdominal myomectomy. *J Exp Ther Oncol.* 2016;11(3):195–8.
 21. Madendag Y, Sahin E, Aydin E, Col Madendag I, Acmaz G, Karaman H. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio Can be Useful Markers for Distinguishing Uterine Adenomyosis and Leiomyoma. *Gynecol Obstet Reprod Med.* 2018;24(3):147–50.
 22. Arifint H, Wagey F, M Tendean HM, Ratulangi Manado S, Obstetri dan Ginekologi RSUP R D Kandou Manado BD. Karakteristik Penderita Mioma Uteri Di Rsup Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. *J Med Dan Rehabil.* 2019;1(3):1–6.