

## NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) PADA PASIEN KANKER PARU DENGAN RIWAYAT MEROKOK DAN TIDAK MEROKOK

Annisa Nurul Husna<sup>1</sup>, Isnin Anang Marhana<sup>2</sup>  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Indonesia<sup>1,2</sup>  
husnannisa@yahoo.co.id<sup>1</sup>, isnin.anang@fk.unair.ac.id<sup>2</sup>

Received: 02-09-2021  
Revised : 08-02-2022  
Accepted: 10-02-2022

### Abstrak

**Latar Belakang:** Kanker paru-paru merupakan salah satu kanker yang paling banyak terjadi, telah menyebabkan 1/3 kematian akibat kanker pada pria. Merokok sebagai salah satu faktor risiko dapat menyebabkan respon inflamasi yang kemudian meningkatkan nilai neutrofil-limfosit rasio (NLR). Namun, tidak semua pasien memiliki riwayat perokok.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan perbedaan nilai NLR pada pasien dengan riwayat perokok dan bukan perokok.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan Uji Mann Whitney untuk mendapatkan hasil nilai NLR secara statistik setelah dilakukan pengumpulan data sekunder berupa neutrofil dan limfosit sebagai data sekunder dari rekam medis.

**Hasil:** Terdapat 33 pasien dengan riwayat perokok dan bukan perokok. 15 pasien (22,73%), berasal dari kelompok usia 56-60 tahun. Ada 38 pasien laki-laki dan 28 pasien perempuan. Adenokarsinoma memiliki angka kejadian tertinggi (83,33%) dan semua pasien berada pada stadium IV selama pengambilan data. Sebagian besar pasien (45,45%) mengeluh mengalami nyeri dada. Nilai NLR untuk pasien dengan riwayat perokok adalah 4,94 dan 3,76 untuk bukan perokok dengan  $p=0,13$ .

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan nilai NLR pada pasien kanker paru dengan riwayat perokok walaupun perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik.

**Kata kunci:** kanker paru-paru; merokok; NLR.

### Abstract

**Background:** Lung cancer, one of the most occurring cancer, has caused 1/3 deaths by cancer in men. Smoking, as one of the risk factors, can cause inflammatory responses which then increase the value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR). However, not all patients have the history of being smokers.

**Objective:** The objective of this research is to compare the differences in NLR value in patients with history as smokers and non-smokers.

---

**Methods:** This research uses Mann Whitney Test to statistically get the result of NLR value after collecting the rates of neutrophils and lymphocyte as secondary data from medical records.

**Results:** There are each 33 patients with history as smokers and non-smokers. 15 patients (22.73%), are from age group of 56-60 years old. There are 38 male and 28 female patients. Adenocarcinoma has the highest number (83.33%) of incidence and all patients are on stadium IV during the data retrieval. A great percentage of the patients (45.45%) complain about having chest pain. NLR value for patients with the history of smokers is 4.94 and 3.76 for non-smoker with  $p=0.13$ .

**Conclusion:** There are differences in value of NLR on lung cancer patients with history of being smokers although the differences are not statistically significant.

**Keywords:** lung cancer; smoking; NLR.

---

\*Correspondent Author: Annisa Nurul Husna

Email: husnannisa@yahoo.co.id



## PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyebab utama keganasan di dunia, mencapai hingga 13 persen dari semua diagnosis kanker. Selain itu, kanker paru juga menyebabkan 1/3 dari seluruh kematian akibat kanker pada laki-laki ([Indonesia, Indonesia, Indonesia, Fisik, & Indonesia](#), 2016). Berdasarkan profil kanker WHO, insidensi kanker paru di Indonesia memiliki pasien laki-laki sebesar 25.322 kasus dan pasien perempuan sebesar 9.374 kasus. Kanker paru umumnya dibagi menjadi dua kategori besar, yaitu *small cell lung cancer* (SCLC) dan *non-small cell lung cancer* (NSCLC) dengan persentase sekitar 85% dari semua kasus kanker paru ([Organization](#), 2014).

Merokok merupakan salah satu faktor risiko dari kanker paru ([Organization](#), 2014). Merokok menyebabkan peningkatan stres oksidatif dalam tubuh manusia. Peningkatan *reactive oxygen species* dapat merusak sel epitel saluran napas dan membran sel sekitarnya sehingga terjadi respons inflamasi ([Marwan, Widjajanto, & Karyono](#), 2013). Terdapat beberapa penelitian yang mengasosiasikan respons inflamasi dengan prognosis buruk pada berbagai tumor ([Guthrie et al.](#), 2013).

Salah satu marker yang digunakan untuk evaluasi respons inflamasi sistemik adalah *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) ([Ozyurek et al.](#), 2017). NLR merupakan perbandingan dari absolute neutrophil count terhadap absolute lymphocyte count ([Guthrie et al.](#), 2013). Tidak seimbanginya neutrofil dan limfosit pada darah merepresentasikan ketidakseimbangan serupa pada tumor yang dimiliki pasien.

Peningkatan NLR sebelum pengobatan atau operasi diidentifikasi sebagai biomarker yang menunjukkan prognosis buruk pada berbagai jenis kanker, diantaranya: kanker kolorektal, kanker payudara, dan kanker esofagus ([Yin et al.](#), 2015). Terdapat berbagai mekanisme yang menyebabkan peningkatan NLR. Peningkatan neutrophil memfasilitasi pertumbuhan tumor dan metastasis. Limfosit, yang berguna sebagai respons imun adaptif dan memiliki peranan antitumor, mengalami penurunan jumlah yang relatif ([Zhu et al.](#), 2019).

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan perbedaan nilai NLR pada pasien dengan riwayat perokok dan bukan perokok.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian dengan jenis observasional dan bersifat analitik. Penelitian ini memiliki rancang bangun retrospektif sehingga data yang dikumpulkan adalah data sekunder dari rekam medis di Poli Onkologi Satu Atap bagian Paru RSUD Dr. Soetomo periode Januari 2017 sampai dengan Juni 2019. Data yang diambil dari rekam medis tersebut kemudian diteliti tanpa menggunakan kontrol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan dalam jumlah dan persentase neutrofil prakemoterapi pada pasien kanker paru dengan riwayat merokok dan tidak merokok.

Populasi penelitian ini adalah semua pasien kanker paru di Poli Onkologi Satu Atap bagian Paru RSUD Dr. Soetomo periode kunjungan pasien Januari 2017 hingga Juni 2019. Sedangkan besar sampel yang diambil adalah masing-masing sebesar 30 sampel untuk pasien dengan riwayat merokok dan tidak merokok.

Penelitian ini membandingkan NLR yang merupakan perbandingan jumlah absolut neutrofil terhadap jumlah absolut leukosit. Riwayat merokok atau tidak merokok merupakan suatu data kualitatif nominal dengan 2 jumlah sampel dan 1 jumlah pengamatan. Dilakukan uji normalitas menggunakan tes Shapiro Wilk karena jumlah data kurang dari 2000 yang menunjukkan nilai signifikansi hasil uji normalitas sebesar 0,000 yang berarti distribusi data tidak normal sehingga data dihitung dengan tes nonparametrik *Mann Whitney U*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat 30 data pasien dengan riwayat merokok dan 30 data pasien dengan riwayat tidak merokok.

**Tabel 1. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin dan Kategori Usia**

<b>Karakteristik Pasien</b>	<b>Frekuensi</b>	<b>Persentase (%)</b>
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	33	55
Perempuan	27	45
<b>Kategori Usia</b>		
31-35	4	6,7
36-40	4	6,7
41-45	6	10,02
46-50	8	13,36
51-55	7	11,69
56-60	14	23,28
61-65	5	8,35
66-70	9	15,03
71-75	3	5

Berdasarkan Tabel 1, ditemukan bahwa distribusi jenis kelamin pasien laki-laki adalah sebanyak 33 orang (55%). Kelompok usia terbanyak pada adalah pada kelompok 56-60 tahun, dengan jumlah pasien sebanyak 14 orang (23,28%) dari 60 sampel pasien yang diambil datanya. Mean usia pasien adalah 54,83 (10,94) tahun.

**Tabel 2. Karakteristik Kanker Paru**

<b>Karakteristik Kanker Paru</b>	<b>Frekuensi</b>	<b>Persentase (%)</b>
<b>Klasifikasi Histologi</b>		
NSCLC	58	96,67
Adenocarcinoma	55	91,67
Squamous cell carcinoma	3	5,00
SCLC	2	3,33

Berdasarkan tabel 2, didapatkan klasifikasi histologi pasien NSCLC yang mendominasi sebanyak 58 orang (96,67%). Pasien NSCLC sendiri, umumnya adalah pasien dengan klasifikasi histologi adenocarcinoma sebanyak 55 orang (91,67%). Stadium yang ditemukan pada seluruh sampel penelitian adalah stadium IV.

**Tabel 3. Perbandingan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* pada Pasien Kanker Paru dengan Riwayat Merokok dan Tidak Merokok**

<b>Riwayat Merokok</b>	<b>N</b>	<b>NLR</b>		
		<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
Merokok	30	4,94	3,63	0,13
Tidak Merokok	30	3,76	1,86	

Berdasarkan Tabel 3, ditemukan bahwa pasien dengan riwayat merokok memiliki nilai mean NLR sebesar 4,94 (3,63), sedangkan pasien dengan riwayat tidak merokok memiliki nilai NLR sebesar 3,76 (1,86). Nilai p sebesar 0,13 menunjukkan bahwa perbedaan nilai NLR pada pasien kanker paru dengan riwayat merokok dan tidak merokok adalah insignifikan.

*Mean* umur adalah 54,83 (10,94) tahun. Pada penelitian ini, juga didapatkan data umur termuda yaitu 33 tahun dan umur tertua 75 tahun. Hal ini didukung oleh data dari RS Kanker Dharmais yang memiliki gambaran usia 33-86 tahun dengan *mean* umur 59 tahun (Sari & Purwanto, 2017). RS Persahabatan terdapat distribusi umur terbanyak penderita kanker paru adalah pasien umur 60-69 tahun. (Wahyuni, Swidarmoko, Rogayah, & Hidayat, 2011) Perbedaan kelompok usia ini akan menentukan pertimbangan intervensi yang berbeda-beda karena sistem respirasi secara fisiologis akan mengalami berbagai perubahan struktural, fisiologis, dan imunologis seiring dengan penuaan (Wahyuni et al., 2011). Peningkatan risiko kanker pada pasien dengan usia yang lebih tua disebabkan oleh dua proses utama: 1) kerusakan DNA sebagai akibat akumulasi paparan karsinogenik, radiasi dan virus, serta 2) penurunan progresif pada pertahanan pasien terhadap pertumbuhan tumor (Rossi et al., 2005).

Persentase pasien laki-laki adalah sebesar 55%, sedangkan perempuan sebanyak 45% dengan perbandingan pasien laki-laki terhadap perempuan adalah sebesar 1,22:1. Angka ini memiliki persentase yang cukup berbeda dari pasien kanker paru di RS Kanker Dharmais yaitu sebesar 66% dari sampel laki-laki dan 34% dari sampel perempuan dengan perbandingan laki-laki terhadap perempuan sebesar 1,9:1 (Sari & Purwanto, 2017). Tingginya persentase pasien kanker paru dengan jenis kelamin perempuan di RSUD Dr Soetomo pada penelitian ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Faktor risiko tersebut antara lain: paparan rokok baik pada perokok aktif maupun pasif, paparan radon, infeksi, serta kerentanan genetik dan molekular (Kligerman & White, 2011).

Pasien dengan klasifikasi histologi kanker paru terbanyak adalah pasien NSCLC dengan jumlah sebesar 58 dari 60 sampel penelitian. Jenis *adenocarcinoma* memiliki pasien dengan jumlah terbanyak sebesar 55 dari 66 pasien (91,67%) diikuti dengan *squamous cell carcinoma* sebanyak 3 pasien (5,00%) dan *small cell carcinoma* sebanyak 2 pasien (3,33%). Data ini didukung oleh data penelitian di RS Persahabatan periode tahun

2000-2007. Terdapat 1227 (97,7%) pasien kanker paru NSCLC dari 1253 sampel pasien. Pasien dengan klasifikasi histologi *adenocarcinoma* terus mendominasi dengan jumlah 760 (61,9%) pasien (Wahyuni et al., 2011). Selain itu, data ini juga didukung oleh hasil penelitian dari Institut Onkologi Universitas Istanbul yang menyatakan bahwa mayoritas pasien kanker paru adalah pasien dengan klasifikasi histologi NSCLC sebanyak 84% dari 110 pasien (Tas, Ciftci, Kilic, & Karabulut, 2013). *Adenocarcinoma* adalah subtype klasifikasi histologi kanker paru terbanyak untuk pasien kanker paru baik perempuan atau laki-laki yang dapat memiliki riwayat merokok ataupun tidak (North & Christiani, 2013). *Small cell carcinoma* merupakan tipe paling agresif dari kanker paru yang umumnya disebabkan rokok. *Squamous cell carcinoma* juga merupakan tipe kanker paru yang umumnya terjadi pada laki-laki perokok (Publishing, 2014). Kedua pasien SCLC yang diteliti pada penelitian ini memiliki riwayat merokok. Dua dari tiga pasien *squamous cell carcinoma* pada penelitian ini adalah lelaki dengan riwayat merokok.

Pada periode pengambilan data, seluruh data sampel dari pasien yang diteliti merupakan pasien dengan stadium IV. Angka ini didukung oleh hasil penelitian di RS Hasan Sadikin pada tahun 2011 yang menunjukkan bahwa 85 dari 111 (76,5%) pasien kanker paru terdiagnosis pada stadium IV (Emmanuela, Arianti, Kusuma, Tobing, & Yehezkiel, 2018). Hal ini juga sesuai dengan hasil penelitian Institut Onkologi Universitas Istanbul yang menyatakan 85% pasien kanker paru terdiagnosis pada stadium lanjut yang terdiri dari stadium III dan IV (Tas et al., 2013). Terlambatnya diagnosis disebabkan karena kanker paru tidak menunjukkan gejala sampai stadium lanjut. Gejala-gejala yang ditunjukkan juga dapat menyebabkan misdiagnosis seperti infeksi atau efek jangka panjang rokok (Tarver, 2012).

Insignifikannya perbedaan NLR prakemoterapi pada pasien kanker paru dengan riwayat merokok dan tidak merokok didukung oleh penelitian retrospektif yang dilakukan di Kawasaki Medical School Hospital dengan besar sampel sebanyak 334 pasien. Berdasarkan penelitian tersebut, mean NLR tidak berhubungan dengan usia, riwayat merokok, klasifikasi histologi, diferensiasi tumor dan staging patologis. Mean NLR pada never smokers adalah  $2.27 \pm 1.69$ , mean NLR pada former smokers adalah  $2.69 \pm 2.41$ , dan mean pada current smokers adalah  $2.64 \pm 1.99$  (Shimizu et al., 2015). Berdasarkan penelitian pada 139 pasien SCLC di West China Hospital, didapatkan perbedaan nilai NLR yang insignifikan ( $p = 0,375$ ) pada pasien dengan riwayat merokok dan tidak merokok (Liu et al., 2017).

Berdasarkan penelitian pada 1245 pasien kanker paru stadium I-III di University of Texas MD Anderson Cancer Center, didapatkan perbedaan nilai NLR yang insignifikan dengan  $p = 0,176$ . Pasien kanker paru dengan riwayat sebagai never smokers memiliki nilai NLR sebesar  $3.34 \pm 0.22$ , ex-smokers sebesar  $3.74 \pm 0.18$ , dan current smokers sebesar  $3.57 \pm 0.25$  (Wang et al., 2016). Penelitian lain di Gyeongsang National University Hospital Region Cancer Study dan Changwon Samsung Hospital yang melibatkan 187 pasien SCLC mendapatkan perbedaan nilai NLR yang insignifikan ( $p = 0,671$ ) pada pasien dengan riwayat sebagai never smokers dan current or ex smokers (Kang et al., 2014). Berdasarkan data prospektif dari Rotterdam Study, didapatkan nilai NLR yang lebih tinggi pada laki-laki yang usia lanjut dan memiliki riwayat merokok, penyakit kardiovaskular atau terdiagnosis kanker. Pada perokok, terjadi peningkatan leukosit dan neutrophil. Akan tetapi tidak didapat perbedaan bermakna pada nilai NLR antara perokok dan bukan perokok (Fest et al., 2019).

Hasil berkebalikan didapatkan pada penelitian berbeda di West China Hospital of Sichuan University yang melibatkan 174 pasien NSCLC. Didapatkan bahwa NLR praterapi pada perokok memiliki nilai  $2.96 \pm 1.48$ , sedangkan pada never smokers adalah sebesar  $2.39 \pm 1.22$ , dengan  $p = 0,010$  yang menyatakan bahwa perbedaan NLR tersebut adalah signifikan (Lan et al., 2017). Penelitian lain di Capital Medical University, Beijing pada 147 pasien NSCLC menunjukkan hasil yang signifikan ( $p = 0,024$ ) untuk nilai NLR dengan

batas 2,5 yang membandingkan 56 pasien dengan riwayat minimal/ never smokers dan 91 current/ former smokers (Ren, Zhao, Liu, & Pan, 2019).

Inflamasi kronis merupakan predisposisi dari berbagai jenis kanker. Berbagai penelitian telah menunjukkan keterkaitan antara nilai NLR atau jumlah neutrofil dengan prognosis pada penderita kanker (Kacan et al., 2014). Peningkatan NLR prakemoterapi dapat menunjukkan prognosis yang buruk pada pasien kanker paru. Sulit untuk membandingkan hanya jumlah neutrofil atau jumlah leukosit saja untuk mengetahui prognosis kanker, karena terdapat keterbatasan dalam mengetahui progres tumor (Kos et al., 2015). Peningkatan nilai NLR dapat disebabkan oleh peningkatan jumlah neutrofil atau penurunan jumlah limfosit. Neutrofil, yang merupakan sel imun terbanyak dalam tubuh manusia, memiliki peranan dalam inflamasi terkait kanker. Peningkatan jumlah neutrofil dilaporkan memiliki keterkaitan dengan survival yang buruk pada pasien NSCLC. Penurunan jumlah limfosit berkorelasi dengan invasi vaskular dan limfatik serta rekurensi pada NSCLC (Unal, Eroglu, Kurtul, Oguz, & Tasdemir, 2013).

NLR sendiri merupakan suatu biomarker inflamasi yang mudah digunakan. Selain digunakan untuk mengetahui prognosis pasien NSCLC, NLR juga dipakai untuk mengetahui prognosis penyakit non-malignan seperti chronic kidney disease dan ST-elevated myocardial infarction (Unal et al., 2013). Berdasarkan penelitian di Kobe University, penilaian NLR yang membandingkan nilai NLR sebelum terapi dan sesudah terapi dengan nivolumab dapat dijadikan sebagai marker prediksi untuk keberhasilan terapi (Kiriu et al., 2018).

Penelitian ini tidak luput dari beberapa kekurangan. Salah satunya adalah tidak mencari cut-off value dari nilai NLR dan tidak membandingkan nilai NLR berdasarkan cut-off value tersebut. Sampai saat ini tidak ada cut-off value yang sama dari berbagai penelitian (Kos et al., 2015). Selain itu, data jumlah dan persentase neutrofil hanya diamati satu kali yaitu saat pasien menjalani konsultasi selama periode penelitian karena rancang bangun penelitian ini adalah retrospektif. Pengambilan data jumlah dan persentase neutrofil juga memiliki kemungkinan untuk tidak mempertimbangkan penyakit infeksi, penyakit lain atau pun penggunaan obat yang dapat memengaruhi jumlah dan persentase neutrofil karena hanya mengandalkan data sekunder yang tertulis di rekam medis pasien. Riwayat merokok hanya diambil menjadi data nominal dengan penilaian merokok atau tidak merokok. Tidak ada pengambilan data lama merokok, lama berhenti merokok, dan jumlah konsumsi rokok serta faktor risiko lain, seperti faktor genetik, paparan radiasi, dan paparan okupasi.

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan nilai NLR pada pasien kanker paru dengan riwayat merokok dan tidak merokok, meskipun secara statistik perbedaan tersebut tidak signifikan

## BIBLIOGRAFI

- Emmanuela, Josephine, Arianti, Chika, Kusuma, Arya, Tobing, Mika, & Yehezkiel, Chaterine. (2018). Sengketa Bhutan-Tiongkok-India: Konflik Doklam. *Jurnal Asia Pacific Studies*, 2(2), 180–189. <https://doi.org/10.33541/japs.v2i2.1069>.
- Fest, Jesse, Ruiten, T. Rikje, Groot Koerkamp, Bas, Rizopoulos, Dimitris, Ikram, M. Arfan, van Eijck, Casper H. J., & Stricker, Bruno H. (2019). The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality in the general population: The Rotterdam Study. *European Journal of Epidemiology*, 34(5), 463–470. <https://doi.org/10.1007/s10654->

018-0472-y.

- Guthrie, Graeme J. K., Charles, Kellie A., Roxburgh, Campbell S. D., Horgan, Paul G., McMillan, Donald C., & Clarke, Stephen J. (2013). The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 88(1), 218–230. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>.
- Indonesia, K. K. R., Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi, Indonesia, Ikatan Ahli Patologi Anatomi, Fisik, Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran, & Indonesia, Rehabilitasi. (2016). Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru. *Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, 1–3.
- Kacan, Turgut, AKGÜL BABACAN, NALAN, Seker, Metin, Yucel, Birsen, Bahceci, Aykut, Eren, Ayfer, Eren, Mehmet, & Kilickap, Saadettin. (2014). Could the neutrophil to lymphocyte ratio be a poor prognostic factor for non small cell lung cancers? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(5). <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.5.2089>.
- Kang, Myoung Hee, Go, Se Il, Song, H. N., Lee, A., Kim, S. H., Kang, J. H., Jeong, B. K., Kang, K. M., Ling, H., & Lee, G. W. (2014). The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer*, 111(3), 452–460. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.317>.
- Kiriu, Tatsunori, Yamamoto, Masatsugu, Nagano, Tatsuya, Hazama, Daisuke, Sekiya, Reina, Katsurada, Masahiro, Tamura, Daisuke, Tachihara, Motoko, Kobayashi, Kazuyuki, & Nishimura, Yoshihiro. (2018). The time-series behavior of neutrophil-to-lymphocyte ratio is useful as a predictive marker in non-small cell lung cancer. *PloS One*, 13(2), e0193018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193018>.
- Kligerman, Seth, & White, Charles. (2011). Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. *American Journal of Roentgenology*, 196(2), 287–295.
- Kos, Fahriye Tugba, Hocasade, Cemil, Kos, Mehmet, Uncu, Dogan, Karakas, Esra, Dogan, Mutlu, Uncu, Hikmet Gulsen, Ozdemir, Nuriye, & Zengin, Nurullah. (2015). Assessment of Prognostic Value of. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(9), 3997–4002. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.9.3997>.
- Lan, Haidan, Zhou, Leng, Chi, Dongmei, Zhou, Qinghua, Tang, XiaoJun, Zhu, Daxing, Yue, Jianmin, & Liu, Bin. (2017). Preoperative platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios are independent prognostic factors for patients undergoing lung cancer radical surgery: A single institutional cohort study. *Oncotarget*, 8(21), 35301. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13312>.
- Liu, Dan, Huang, Yi, Li, Lei, Song, Juan, Zhang, Li, & Li, Weimin. (2017). High neutrophil-to-lymphocyte ratios confer poor prognoses in patients with small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 17(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3893-1>.
- Marwan, Marwan, Widjajanto, Edi, & Karyono, Setyawati. (2013). Pengaruh pemberian ekstrak biji jinten hitam (nigella sativa) terhadap kadar GSH, MDMarwan, Marwan, Widjajanto, Edi, & Karyono, Setyawati. (2013). Pengaruh pemberian ekstrak biji

jinten hitam (*nigella sativa*) terhadap kadar GSH, MDA, jumlah serta fungsi s. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 21(3), 111–121.

North, Crystal M., & Christiani, David C. (2013). Women and lung cancer: what is new? *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 25(2), 87–94. Elsevier. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2013.05.002>.

Organization, World Health. (2014). WHO–Cancer country profiles Indonesia 2014. Geneva: World Health Organization.

Ozyurek, Berna Akinci, Ozdemirel, Tugce Sahin, Ozden, Sertac Buyukyaylaci, Erdogan, Yurdanur, Kaplan, Bekir, & Kaplan, Tugba. (2017). Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in lung cancer cases. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 18(5), 1417. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.5.1417>.

Publishing, Harvard Health. (2014). *How to boost your immune system*. Harvard Health Publishing Boston.

Ren, Fangping, Zhao, Tian, Liu, Bing, & Pan, Lei. (2019). Neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) predicted prognosis for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who received immune checkpoint blockade (ICB). *OncoTargets and Therapy*, 12, 4235. <https://doi.org/10.2147/OTT.S199176>.

Rossi, Antonio, Maione, Paolo, Colantuoni, Giuseppe, Guerriero, Ciro, Ferrara, Carmine, Del Gaizo, Filomena, Nicoletta, Dario, & Gridelli, Cesare. (2005). Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *The Oncologist*, 10(6), 399–411. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-6-399>.

Sari, Lenny, & Purwanto, Purwanto. (2017). Mutasi EGFR pada Non-Small Cell Lung Cancer di Rumah Sakit Kanker “Dharmais.” *Indonesian Journal of Cancer*, 10(4), 131–136. <https://doi.org/10.33371/ijoc.v10i4.466>.

Shimizu, Katsuhiko, Okita, Riki, Saisho, Shinsuke, Maeda, Ai, Nojima, Yuji, & Nakata, Masao. (2015). Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and prognostic nutritional index predict survival in patients with non-small cell lung cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 13(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0710-7>.

Tarver, Talicia. (2012). *Cancer facts & figures 2012*. American cancer society (ACS) Atlanta, GA: American Cancer Society, 2012. 66 p., pdf. Available from. Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1080/15398285.2012.701177>.

Tas, Faruk, Ciftci, Rumeysa, Kilic, Leyla, & Karabulut, Senem. (2013). Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncology Letters*, 6(5), 1507–1513. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1566>.

Unal, Dilek, Eroglu, Celalettin, Kurtul, Neslihan, Oguz, Arzu, & Tasdemir, Arzu. (2013). Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(9), 5237–5242. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.9.5237>.



- Wahyuni, Titis Dewi, Swidarmoko, Boedi, Rogayah, Rita, & Hidayat, Heriawati. (2011). The positive Result of Cytology Brushing Al Flexible Fiberoptic Bronchoscopy Compared with Transthoracic Needle Aspiration in Central Lung Tumor. *J Respir Indo*, 32(1), 22–31.
- Wang, Jun, Kalhor, Neda, Hu, Jianhua, Wang, Baocheng, Chu, Huili, Zhang, Bicheng, Guan, Yaping, & Wu, Yun. (2016). Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with poor survival in patients with stage I-III non-small cell lung cancer. *PloS One*, 11(10), e0163397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163397>.
- Yin, Yongmei, Wang, Jun, Wang, Xuedong, Gu, Lan, Pei, Hao, Kuai, Shougang, Zhang, Yingying, & Shang, Zhongbo. (2015). Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: a meta-analysis. *Clinics*, 70, 524–530. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(07\)10](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(07)10).
- Zhu, Jie, Lian, Lian, Qin, Hualong, Wang, Wen-Jie, Ren, Rui, Xu, Meng-Dan, Chen, Kai, Duan, Weiming, Gong, Fei-Ran, & Tao, Min. (2019). Prognostic evaluation of patients with resectable lung cancer using systemic inflammatory response parameters. *Oncology Letters*, 17(2), 2244–2256. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9858>.



© 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY SA) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).