

KORELASI JUMLAH SEL GOBLET DENGAN JUMLAH SEL RADANG LIMFOSIT PADA GAMBARAN HISTOPATOLOGI KANKER KOLOREKTAL

Penelitian di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2021-2022

Widya Noor Haliza¹, Agung Ary Wibowo², Ika Kustiyah Oktaviyanti³,
Winardi Budiwinata², Lena Rosida⁴

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Divisi Bedah Digestif Departemen Ilmu Bedah, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

Email Korespondensi: widyanhaliza@gmail.com

Abstract: *Colorectal cancer is a disease originating from polyps which are the result of the mutated epithelial cells lining the colon and rectum so that they grow into polyps which are neoplastic precursor lesions. These mutations cause hyperproliferation, mucin depletion, and goblet cell disintegration so that intestinal homeostasis is disturbed and the inflammatory process continues. This study aims to analyze the correlation of the counting of goblet cells with the counting of lymphocyte inflammatory cells in colorectal histopathology preparations at Ulin Hospital Banjarmasin in 2021-2022. This research is an analytical observational study with a cross sectional approach, using a sample of 35 histopathological preparations (preparations/slides) and taken by total sampling technique. Spearman's Rank test has shown a correlation between the number of goblet cells and the number of lymphocyte inflammatory cells with a p value of 0.002. Based on the results of this study, it can be concluded that there is a correlation between the counting of goblet cells and the counting of inflammatory lymphocyte cells in the histopathological description of colorectal cancer at Ulin Hospital Banjarmasin in 2021-2022*

Keywords: *Colorectal cancer, Goblet cell count; Histopathological overview, Inflammatory lymphocyte cell count, Intestinal barrier*

Abstrak: Kanker kolorektal merupakan penyakit yang berasal dari polip yang merupakan hasil dari sel epitel pelapis kolon dan rektum yang mengalami mutasi sehingga tumbuh menjadi polip yang merupakan lesi prekursor neoplastik. Mutasi ini menyebabkan hiperproliferasi, penipisan musin, dan disintegrasi sel goblet sehingga homeostasis usus terganggu dan proses inflamasi terus menerus terjadi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis korelasi jumlah sel goblet dengan jumlah sel radang limfosit pada sediaan histopatologi kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin pada tahun 2021-2022. Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan cross sectional, menggunakan sampel sebanyak 35 sediaan (preparat/slide) histopatologi dan diambil dengan teknik total sampling. Uji Rank Spearman yang dilakukan telah menunjukkan adanya korelasi antara jumlah sel goblet dengan jumlah sel radang limfosit dengan nilai p yaitu 0,002. Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat

korelasi antara jumlah sel goblet dengan jumlah sel radang limfosit pada gambaran histopatologi kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2021-2022.

Kata-kata kunci: Gambaran Histopatologi, Jumlah sel goblet, Jumlah sel radang limfosit, Kanker Kolorektal, Sistem pertahanan kolorektal

PENDAHULUAN

Adenokarsinoma kolon atau kanker kolon adalah kanker yang menyerang daerah jaringan usus besar, terdiri dari kolon dan/atau rektum. Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan tidak terkendalinya pembelahan sel yang abnormal. Ketika jenis pertumbuhan ini terjadi pada bagian usus kolon atau rektum maka hal ini disebut sebagai penyakit kanker kolorektal atau karsinoma kolorektal.¹

Menurut data epidemiologi kanker kolorektal adalah kanker yang paling sering didiagnosis keempat di dunia dan penyebab utama kedua kematian akibat kanker di Amerika Serikat.² Lebih dari 1,9 juta kanker kolorektal baru (termasuk anus) kasus dan 935.000 kematian diperkirakan terjadi di 2020, mewakili sekitar satu dari 10 kasus kanker dan kematian sedangkan di Indonesia pada tahun 2020, kanker kolorektal menduduki posisi keempat dengan jumlah kasus 34.189 (8,6% dari total seluruh kasus kanker di Indonesia).³

Sistem pertahanan usus bergantung pada interaksi di antara beberapa komponen pertahanan, termasuk lapisan musin, lapisan epitel dan perbatasan antar sel dan lamina propria di bawahnya. Integritas pertahanan lapisan musin yang dibentuk oleh sel goblet dan sekresinya berperan penting dalam menjaga homeostasis usus.⁴ Sel goblet pada kolon mensekresi musin terutama MUC 2 yang merupakan komponen utama dari lapisan lendir, lapisan lendir berfungsi sebagai penghalang fisik melindungi lapisan permukaan mukosa kolon dari enzim pencernaan dan bakteri yang menempel pada epitel dan mencegah peradangan sehingga dengan tidak adanya atau cacat pada lapisan lendir memungkinkan sejumlah besar bakteri untuk melakukan kontak dengan sel epitel, memicu respon imun yang berlebihan pada inang, akibatnya dapat menimbulkan peradangan yang akan menyebabkan kolitis bahkan sampai kanker kolorektal.^{4,5,6,7}

Sekresi mukus biasanya disertai dengan peningkatan sintesis musin, tetapi sekresi akibat peradangan kronis dapat menyebabkan penurunan jumlah sel goblet dan penurunan sintesis musin. Gangguan homeostasis usus akan menyebabkan kerusakan mukosa dengan meningkatkan permeabilitas yang menyebabkan penghancuran sel-sel mukosa usus dan meningkatkan risiko terjadinya peradangan.⁸

Peradangan sendiri sejak laporan pertama oleh Virchow pada tahun 1881 yang menggambarkan hubungan antara peradangan dan tumorigenesis, menunjukkan bukti kuat bahwa peradangan memainkan peran penting dalam timbulnya kanker, perkembangan, dan respon terapeutik. Peradangan sistemik adalah komponen kunci dari perkembangan kanker karena tidak hanya dapat menghancurkan sel kanker tetapi juga membentuk lingkungan mikro tumor untuk membantu proliferasi dan metastasis sel kanker. Pasien kanker kolorektal memiliki perbedaan jumlah limfosit yang sangat signifikan secara statistik dibandingkan dengan kontrol yang sehat.⁹

Korelasi jumlah sel goblet dengan jumlah sel radang limfosit pada sediaan histopatologi kolorektal belum pernah diteliti di RSUD Ulin Banjarmasin, oleh karena itu peneliti merasa penelitian ini perlu dilakukan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian observasional analitik dengan pendekatan cross sectional dengan menggunakan data primer yang diambil dari hasil perhitungan sel goblet dan sel radang limfosit pada preparat pasien kanker kolorektal dan data sekunder dari lembar hasil pemeriksaan histopatologi pasien kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin.

Korelasi antara jumlah sel goblet dengan jumlah sel radang limfosit pada

pasien kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2021-2022 akan diketahui pada penelitian ini.

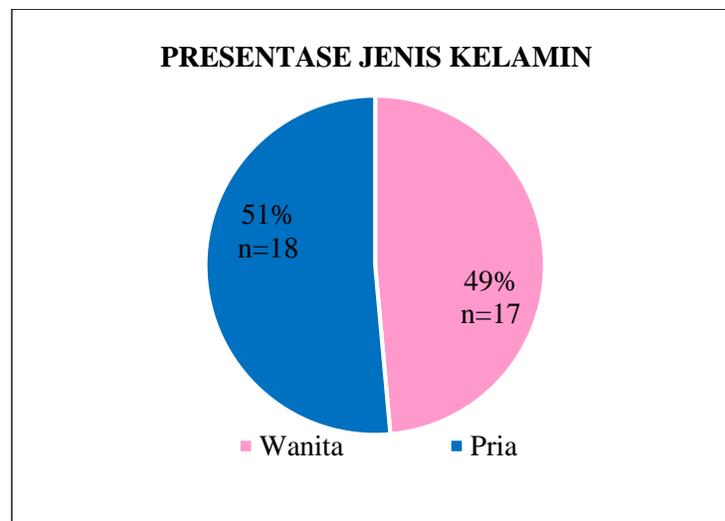
Populasi Penelitian ini adalah sediaan (preparat/slide) histopatologi kolon dan rektal pasien kanker kolorektal di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2021-2022. Sampel penelitian ini berjumlah 35 preparat dari hasil biopsi dan reseksi yang diambil secara *total sampling*. Teknik pengambilan sampel *total sampling* digunakan dengan alasan jumlah sampel yang sedikit sehingga peneliti menggunakan keseluruhan sampel preparat.

Jumlah sel goblet dan sel radang limfosit yang terlihat dibawah mikroskop dengan perbesaran 400x akan dihitung dalam 10 lapang pandang. Hasil perhitungan dari 10

lapang pandang tersebut akan ditotalkan kemudian di rata-rata. Data yang telah didapatkan kemudian diolah dalam bentuk tabel dan gambar. Uji analisis data menggunakan analisis korelasi Rank-Spearman pada aplikasi SPSS dengan tingkat kepercayaan 95%. Hasil dikatakan bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian korelasi jumlah sel goblet dengan jumlah sel radang limfosit pada gambaran histopatologi kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin telah dilakukan pada bulan September – Oktober tahun 2022 dengan metode observasional analitik dengan pendektan cross-sectional.



Gambar 1. Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal Berdasarkan Jenis Kelamin di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2021-2022.

Dari penelitian ini didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa jumlah pasien kanker kolorektal paling banyak dialami pada pasien pria yaitu sebanyak 18 orang (51%), sedangkan pasien wanita sebanyak 17 orang (49%). Korelasi antara jumlah sel goblet dengan jumlah sel radang limfosit pada pasien kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2021-2022 akan diketahui pada penelitian ini. Hal ini sejalan dengan

penelitian yang dilakukan pada tahun 2021 di RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes yang mana pasien kanker kolorektal dengan jenis kelamin pria berjumlah 14 orang (73%) yaitu lebih banyak jika dibandingkan dengan pasien wanita yang berjumlah 5 orang (26,3%).¹⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Majek *et al* menjelaskan bahwa kejadian kanker kolorektal lebih sering pada pria

dibandingkan wanita. Hal ini diduga dikarenakan wanita memiliki hormon seks yang bisa mengurangi risiko kanker kolorektal, hormon yang dimaksud adalah hormon estrogen yang memiliki efek protektif sehingga bisa meningkatkan stimulasi pada respon imunologi.¹¹

Hal ini juga dijelaskan pada penelitian yang dilakukan oleh Abusal *et al* yang menyatakan wanita kebanyakan mengkonsumsi pil kontrasepsi oral yang mengandung versi sintesis dari estrogen. Estrogen menghambat pertumbuhan *in vitro*

sel kanker usus dan gen reseptor estrogen (RE) terbukti dalam penekanan tumor karena hipermetilasi dari daerah promotor gen RE menyebabkan deregulasi pertumbuhan di mukosa usus besar sebagai hasil dari ekspresi berkurang. Senyawa estrogenik mengurangi konsentrasi serum faktor pertumbuhan seperti insulin-I (IGF-1), mitogen yang terkait dengan peningkatan risiko kanker kolorektal. Adanya efek protektif hormon endogen wanita inilah yang menyebabkan risiko kanker kolorektal pada wanita lebih rendah dibandingkan pada pria.⁴

Tabel 1. Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal Berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2021-2022

Usia (Tahun)	Jumlah (%)
26-35	4 (11,4%)
36-45	3 (8,6%)
46-55	9 (25,7%)
56-65	13 (37,1%)
>65	6 (17,1%)
Total	35 (100%)

Tabel 1 menunjukkan jumlah pasien yang mengalami kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2021-2022 yaitu terbanyak dialami oleh pasien pada rentang 56-65 tahun yaitu sebanyak 13 orang (37,1%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Izzaty *et al* pada tahun 2015 yang menyatakan bahwa kejadian kanker kolorektal tertinggi pada kelompok usia 50-60 tahun.¹³ Menurut penelitian Sakai *et al* tahun 2014, selain terjadi mutasi pada tumor suppressor genes terdapat juga metilasi DNA yang menyimpang yang dapat menginaktivasi

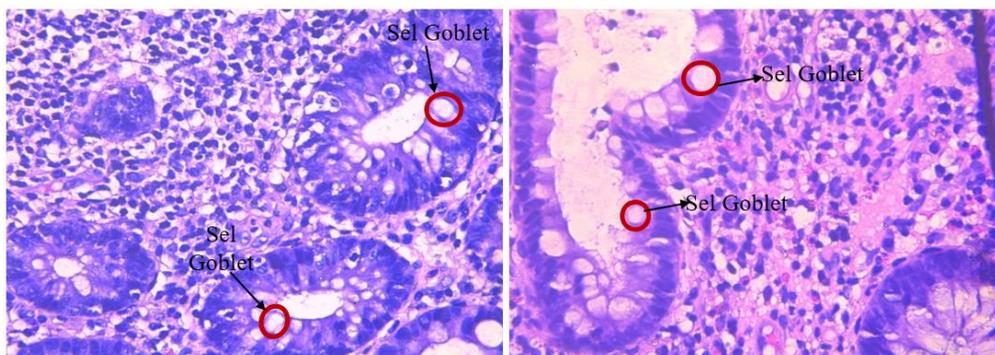
sinyal-sinyal dari *tumor suppressor genes*. Penyimpangan metilasi DNA dan mutasi gen-gen ini meningkat seiring terjadinya penuaan. Proses penuaan menyebabkan terjadinya penurunan fungsi sel dan jaringan dalam mempertahankan struktur dan memperbaiki diri sehingga terjadi penumpukan kerusakan sel, maka dari itu secara bertahap daya tubuh manusia akan menurun, dan menyebabkan banyaknya terjadi distorsi metabolik sehingga muncul penyakit degeneratif dan *age-related disease* seperti kanker kolorektal.¹⁴

Tabel 2. Gambaran Jumlah Sel Goblet pada Gambaran Histopatologi Pasien Kanker Kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2021-2022

Jumlah Rerata Sel Goblet dalam 10 LP	Jumlah (%)
<26	7 (20%)
26-50	22 (62,8%)
51-75	5 (14,3%)
>75	1 (2,8%)
Total	35 (100%)

Berdasarkan data pada tabel 2 yang menampilkan karakteristik jumlah sel goblet dari pasien kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin, jumlah rata-rata sel goblet dalam 10 lapangan pandang terbanyak adalah pada rentang 26 – 50 sel yang ditemukan pada 22 pasien (62,8%). Hasil penelitian ini bisa menandakan bahwa terjadinya penurunan jumlah sel goblet apabila dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ranti dkk pada tahun 2020 di RSUD Ulin Banjarmasin yang menilai jumlah sel goblet pada kolon normal yaitu rata-rata sebanyak 72 sel goblet dalam 10 lapangan pandang.¹⁵ Birchenough *et al* menjelaskan mengenai fungsi sel goblet untuk mensekresi mukus yang biasanya

disertai dengan peningkatan sintesis musin, tetapi sekresi pada peradangan kronis seperti kanker kolorektal dapat menyebabkan penurunan jumlah sel goblet dan penurunan sintesis musin, maka dengan tidak adanya musin MUC2 pembentukan lapisan lendir juga tidak bisa terbentuk dan membuat bakteri dapat bersentuhan langsung dengan epitel dan mengarah pada prognosis yang buruk.¹⁶ Gambaran distribusi sel goblet pada preparat histopatologi pasien yang terdiagnosis kanker kolorektal pada penelitian ini dapat dilihat pada gambar 2. Sel goblet terlihat berada di dalam kelenjar intestinal di lamina kolon dan rektal, setiap preparat memiliki persebaran jumlah sel goblet yang berbeda-beda.



Gambar 2. Gambar perhitungan Jumlah Sel Goblet yang Terlihat pada Slide Preparat Histopatologi Kolorektal Pasien Kanker Kolorektal (HE: 400x)

Tabel 3. Gambaran Jumlah Sel Radang Limfosit pada Gambaran Histopatologi Pasien Kanker Kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2021-2022

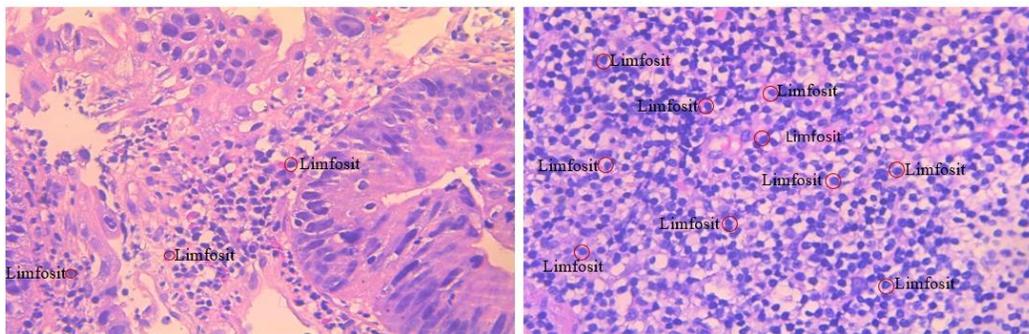
Jumlah Rerata Sel Limfosit dalam 10 LP	Jumlah (%)
< 90	9 (25,7%)
90-200	25 (71,4%)
> 200	1 (2,6%)
Total	35 (100%)

Berdasarkan data pada tabel 3 yang menampilkan karakteristik jumlah sel radang limfosit dari pasien kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2021-2022, jumlah rata-rata sel radang limfosit dalam 10

lapangan pandang terbanyak adalah pada rentang 90 – 200 sel yang ditemukan pada 21 pasien (71,4%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wibowo *et al* yang mana ditemukan

peningkatan jumlah rata-rata sel radang limfosit pada pasien kanker kolorektal yaitu 148 sel jika dibandingkan dengan kolon normal yang dinilai pada pasien hemoroid yaitu jumlah rata-rata sel radang limfositnya hanya 79 sel dalam 10 lapangan pandang.¹⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Markman *et al* menjelaskan peranan penting dari limfosit T sebagai efektor dalam imunitas anti-tumor ditunjukkan pertama kali oleh peningkatan jumlahnya, sel radang limfosit khususnya sel T CD8+ dapat secara langsung melisis sel

kanker dan menghasilkan sitokin yang memicu respon sitotoksik sehingga dapat merangsang produksi dan fungsi limfosit T sitotoksik dan menghasilkan sitokin toksik termasuk interleukin 4 (IL-4) dan sel T regulator CD4+ yang dapat menekan inflamasi kronis.¹⁸ Gambaran penyebaran serbuk sel radang limfosit pada preparat histopatologi pasien yang terdiagnosis kanker kolorektal pada penelitian ini dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Gambar perhitungan Jumlah Sel Radang Limfosit yang Terlihat pada Slide Preparat Histopatologi Kolorektal Pasien Kanker Kolorektal (HE: 400x)

Tabel 4. Uji Korelasi Rank Spearman Jumlah Sel Goblet dengan Jumlah Sel Radang Limfosit pada Gambaran Histopatologi Pasien Kanker Kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2021 – 2022

Variabel Penelitian	Mean ± SD	Sig (P value)	Koefisien korelasi
Jumlah Sel Goblet	38,5 ± 17,5	0,002	-0,513
Jumlah Sel Radang Limfosit	107,86 ± 43,9	0,002	-0,513

Data dapat dikatakan memiliki korelasi atau hubungan bermakna jika signifikansi (p) < 0,05. Kekuatan dan arah korelasi dapat dilihat dari koefisien korelasi yang mana apabila positif maka dikatakan arah korelasi searah dan jika negatif maka dikatakan arah korelasinya terbalik atau tidak searah. Pada penelitian ini hubungan antara jumlah sel goblet dengan jumlah sel radang limfosit memberikan hasil analisis *Rank Spearman* yang menunjukkan signifikansi (p) adalah 0,002 < 0,05 sehingga dapat disimpulkan terdapat korelasi atau hubungan antara

jumlah sel goblet dengan jumlah sel radang limfosit.

Koefisien korelasi pada tabel menunjukkan tingkat korelasi atau hubungan yang mana pada penelitian ini hasilnya adalah -0,513 sehingga dapat dikatakan hubungan antar variabel adalah negatif yaitu terbalik atau tidak searah yang artinya semakin rendah jumlah sel goblet maka semakin tinggi jumlah sel radang limfosit atau sebaliknya, selain itu besar angka yang ditunjukkan berarti kekuatan korelasi pada penelitian ini adalah kuat karena berada di rentang 0,51 - 0,75.

Sel goblet mensekresikan musin salah satunya ada MUC1 yang ditemukan berperan dalam menekan respons inflamasi yang melibatkan pensinyalan Th17. Diyakini bahwa hilangnya varian MUC1 menginduksi aktivitas Th17 yang berlebihan, menghasilkan karakteristik respons inflamasi yang berubah dari kanker kolorektal. Sejumlah penelitian juga telah mengeksplorasi interaksi musin sekretori kolon utama MUC2 dengan berbagai jalur pensinyalan pada kanker.

Ditemukan bahwa ekspresi faktor transkripsi Hath1 menyebabkan ekspresi MUC2 dan p27, keduanya gen supresor tumor pada kanker kolorektal tertentu. Saat kolon mengalami inflamasi, jalur pensinyalan yang melibatkan respons stres retikulum endoplasma, autofagi, dan protein sintase asam lemak telah terbukti mengubah sintesis dan sekresi musin, sehingga memengaruhi tingkat keparahan penyakit. Penghapusan genetik dari faktor transkripsi yang terkait dengan respon sintesis protein yang tidak normal menyebabkan penurunan sintesis MUC2, akibatnya meningkatkan kerentanan terhadap kanker kolorektal.¹⁹

Jumlah relatif MUC2 menunjukkan bahwa ekspresi dan sekresi MUC2 menurun secara signifikan dari adenoma menjadi adenokarsinoma. Penurunan dramatis pada lapisan sel musin MUC2 (pendahulu dan bentuk matang) dan musin MUC2 sedang (bentuk matang) terdeteksi dari adenoma jinak ke tahap premalignan dan malignan dari urutan adenoma hingga adenokarsinoma.²⁰

Inflamasi apabila terus menerus terjadi akan memberikan efek negatif berulang pada sel goblet yaitu sel goblet pada bagian kript kolon akan mensekresi dengan adanya stimulasi sebagai respon terhadap asetilkolin, sitokin, histamin, PGE 2, prostaglandin dan mediator antigen yang dihasilkan saat terjadi inflamasi, disisi lain pada tahap inflamasi kronis ini salah satu sel radang kronis yaitu limfosit memiliki peran yang penting dalam

pertahanan saat patogenesis inflamasi kronis berlangsung. Selama inflamasi, limfosit akan teraktivasi dan banyak diproduksi.²¹ Meningkatnya kadar sitokin IL-10 dan beberapa gen yang berhubungan dengan perkembangan sel T regulator yang penting dalam patogenesis inflamasi kronis ditemukan pada sel limfosit yang teraktivasi di lamina propria.²² IL-10 merupakan sitokin yang mempunyai aktivitas anti-inflamasi yang kuat dan berfungsi dalam mengatur sistem imun sehingga menghindari terjadinya kerusakan jaringan.²³

PENUTUP

Kesimpulan pada penelitian ini adalah terdapat korelasi yang bermakna antara jumlah sel goblet dengan jumlah sel radang limfosit pada gambaran histopatologi pasien kanker kolorektal di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2021-2022, dengan rata-rata jumlah sel goblet adalah 38,5 dan rata-rata jumlah sel radang limfosit adalah 107,86.

Berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, maka peneliti memberikan beberapa saran yaitu diharapkan penelitian selanjutnya dapat menggunakan stadium TNM kanker kolorektal berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi sebagai variabel penelitian yang mungkin memiliki hubungan terhadap jumlah sel goblet dengan jumlah sel radang limfosit sehingga dapat memberikan pengetahuan lebih lanjut untuk menambah keakuratan diagnosis

Diharapkan juga ada penelitian lebih lanjut mengenai hubungan jumlah sel goblet dan jumlah sel radang limfosit dengan karakteristik pasien seperti faktor risiko kanker kolorektal yang dimiliki pasien sehingga dapat memberikan pengetahuan lebih lanjut untuk dapat melakukan edukasi dengan sasaran yang tepat sebagai pencegahan sehingga mengurangi angka kejadian kanker kolorektal.

Pada penelitian selanjutnya, diharapkan rasio neutrofil terhadap limfosit bisa

dijadikan variabel dalam penelitian lanjutan yang mana mungkin berpengaruh terhadap tingkat kelangsungan hidup pasien kanker kolorektal.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. Colorectal cancer facts & figures 2020-2022. Atlanta: American Cancer Society. 2020:1-48.
2. Benson AB, Venook AP, Cederquist L, et al. Colon cancer, version 1.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017;15(3):370-92.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
4. Yang S, Yu M. Role of goblet cells in intestinal barrier and mucosal immunity. *Journal of Inflammation Research*. 2021;14:3171-83.
5. Knoop KA, Newberry RD. Goblet cells: multifaceted players in immunity at mucosal surfaces. *Society for Mucosal Immunology*. 2018;11(6):1551-7.
6. Allaire JM, Morampudi V, Crowley SM, et al. Frontline defenders: goblet cell mediators dictate host-microbe interactions in the intestinal tract during health and disease. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2018;314(3):G360-G377.
7. Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(5):319-30.
8. Johncilla M, Yantiss RK. Histology of colorectal carcinoma: proven and purported prognostic factors. *Surgical Pathology Clinics*. 2020;13(3):503-20.
9. Stojkovic M, Pavlovic A, Stankovic S, et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) as biomarkers of systemic inflammation in the diagnosis of colorectal cancer. *Disease markers*. 2019;1-7.
10. Bouk LAE, Sasputra IN, Wungouw HPL, Rante SDT. Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian kusta. *Cendana Medical Journal*. 2021;21(1):135-40.
11. Majek O, Gondos A, Jansen L, et al. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in germany. *PLoS One*. 2013;8(7):1-7.
12. Abusal F, Aladwan M, Alomari Y, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022;83:1-8.
13. Izzaty AH, Utama, Hernawan B. Hubungan antara faktor usia dengan kejadian kanker kolorektal di RSUD Moewardi Surakarta tahun 2010-2013. *Universitas Muhammadiyah Surakarta*. 2015;1-15.
14. Sakai E, Nakajima A, Kaneda A. Accumulation of aberrant DNA methylation during colorectal cancer development. *World J Gastroenterol*. 2014;20(4):978-8.
15. Ranti F, Rahmiati, Wibowo AA, Poerwosusanta, Oktavianti IK. Gambaran histopatologi kolon pasien kolitis di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2019. *Universitas Lambung Mangkurat*. 2019;1-10.
16. Birchenough GMH, Johansson MEV, Gustafsson JK, Bergstrom JH, Hansson GC. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunology*. 2015;1-8.
17. Wibowo AA, Sitompul A, Yasmina A, Oktavianti IK, Lahdimawan A, Damayanthi ED. An increase in inflammatory cells related to the increase

- incidence of colitis and colorectal cancer. *Bali Med J.* 2022;11(1):499–502.
18. Markman JL, Shiao SL. Impact of the immune system and immunotherapy in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(2):208–23.
 19. Pothuraju R, Krishn SR, Gautam SK, et al. Mechanistic and functional shades of mucins and associated glycans in colon cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(3):1–20.
 20. Betge J, Schneider NI, Harbaum L, et al. MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in colorectal cancer: expression profiles and clinical significance. *Virchows Arch.* 2016;469(3):255–65.
 21. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res.* 2017;4(1):1-7.
 22. Eksteen B, Walker LSK, Adams DH. Immune regulation and colitis: suppression of acute inflammation allows the development of chronic inflammatory bowel disease. *Gut.* 2015;54(1):4–6.
 23. Chen ML, Sundrud MS. Cytokine networks and T-cell subsets in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1157–67.