



Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit dengan Tingkat Keparahan Penyakit pada Pasien Kolitis Kronis Berdasarkan Gambaran Colonoscopy di RS UNS

Syahidah Rahayu Warsita^{1*}, Coana Sukmagautama², Desy Puspa Putri²

1. Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia
2. Bagian Ilmu Penyakit Dalam, RS UNS, Surakarta, Indonesia

Korespondensi: syahidahrahayu@student.uns.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Kolitis adalah peradangan yang terjadi di usus besar yang ditandai dengan peradangan pada mukosa dan submukosa kolon. Meskipun merupakan penyakit yang umum terjadi, prevalensi kejadian kolitis meningkat di seluruh dunia. *Gold standard* penegakan kolitis menggunakan pemeriksaan *colonoscopy* dan histopatologi. Beberapa metode indirect baru-baru ini digunakan untuk menentukan aktivitas penyakit, Rasio Neutrofil-limfosit (RNL) adalah salah satunya. RNL diketahui merupakan penanda biologis yang memiliki potensi prognostik pada penyakit inflamasi dan neoplastik. RNL didapatkan dari pemeriksaan darah yang rutin dilakukan, sederhana, murah, dan cepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah RNL dapat memprediksi tingkat keparahan penyakit pada pasien kolitis.

Metode: Penelitian Observasional analitik dengan pendekatan potong lintang retrospektif terhadap pasien kolitis yang dirawat di RS UNS pada periode Januari 2022 – Desember 2023. Data demografis, hasil *colonoscopy* dan Rasio Neutrofil-limfosit saat pasien terdiagnosis diambil dari rekam medis. Uji Regresi Logistik Ordinal digunakan untuk menganalisis hubungan antara RNL dengan tingkat keparahan penyakit.

Hasil: Terdapat 59 subjek penelitian yang dilakukan analisis dengan subjek dominan usia 51-60 tahun, dan tingkat keparahan penyakit didominasi oleh *mild colitis*. Rasio Neutrofil-limfosit (RNL) tidak signifikan berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien kolitis.

Simpulan: Rasio Neutrofil-limfosit tidak signifikan dalam memprediksikan Tingkat keparahan penyakit kolitis. Rasio Nutrofil-limfosit tidak dapat digunakan untuk menggantikan *colonscopy* dalam memprediksi tingkat keparahan penyakit.

Kata Kunci: Rasio Neutrofil-limfosit (RNL); Tingkat Keparahan Penyakit Kolitis; *Colonoscopy*

ABSTRACT

Introduction: Colitis is an inflammation that occurs in the colon characterized by inflammation of the mucosa and submucosa of the colon. Although it is a common disease, the prevalence of colitis incidence is increasing worldwide. *Gold standard* for the management of colitis using *colonoscopy* and histopathological examinations. Several recent indirect methods are used to determine disease activity, Neutrophil-lymphocyte (RNL) ratio is one of them. RNL is known to be a biological marker that has prognostic potential in inflammatory and neoplastic diseases. RNL is obtained from blood tests that are routinely carried out, simple, cheap, and fast. This study aims to find out whether RNL can predict the severity of the disease in colitis patients.

Methods: An analytical observational study with a retrospective cross-section approach on colitis patients admitted to UNS Hospital in the period of January 2022 – December 2023. Demographic data, *colonoscopy* results and Neutrophil-lymphocyte ratio when the patient is diagnosed are taken from medical records. The Ordinal Logistic Regression Test was used to analyze the relationship between RNL and disease severity.

Results: There were 59 study subjects that were analyzed with the dominant subjects aged 51-60 years, and the severity of the disease was dominated by *mild colitis*. Neutrophil-lymphocyte (RNL) ratio is not significantly related to disease severity in colitis patients.

Conclusions: Neutrophil-lymphocyte ratio is not significant in predicting the severity of colitis. The Neutrophil-lymphocyte ratio cannot be used to replace *colonoscopy* in predicting disease severity.

Keywords: Neutrophil-lymphocyte (RNL) ratio; Colitis Disease Severity; *Colonoscopy*

PENDAHULUAN

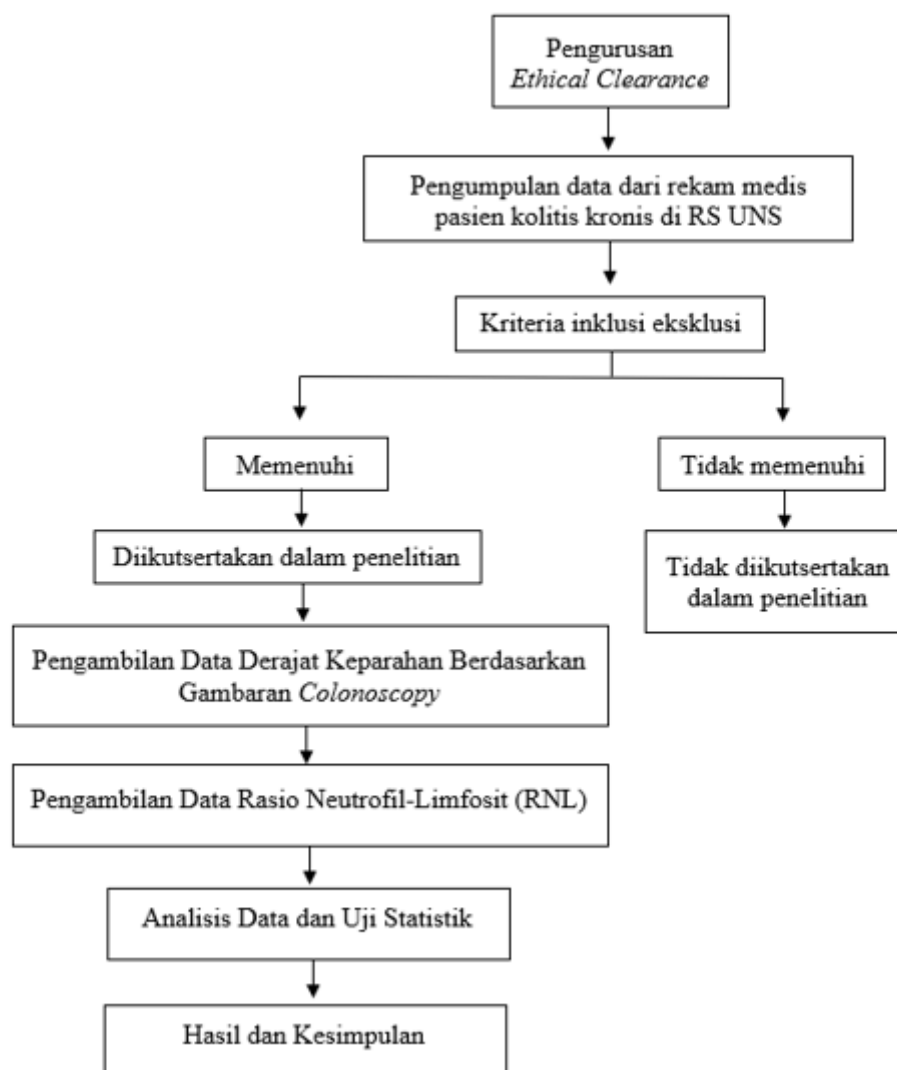
Kolitis merupakan peradangan yang terjadi di usus besar yang dapat bersifat akut maupun kronis. Peradangan ini ditandai dengan adanya radang pada mukosa dan submukosa usus besar Flynn & Eisenstein (2019). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kolitis dapat disebabkan oleh faktor genetik, faktor imunologi, faktor infeksi, faktor mikrobiota usus, dan faktor lingkungan. Peradangan yang terjadi ini menimbulkan gejala klinis seperti diare, sakit perut, muntah, penurunan berat badan Lipinwati (2022).

Kolitis merupakan penyakit yang umum terjadi dan prevalensinya meningkat di seluruh dunia. Prevalensi kejadian tertinggi dilaporkan di Eropa (kolitis ulseratif 505 per 100.000 di Norwegia; penyakit crohn 322 per 100.000 di Jerman) dan Amerika Utara (kolitis ulseratif 286 per 100.000 di Amerika Serikat; penyakit crohn 319 per 100.000 di Kanada) Ng (2017). Secara umum *inflammatory bowel disease* (IBD) dianggap sebagai penyakit dunia barat, akan tetapi penelitian dalam dua dekade terakhir menunjukkan peningkatan kejadian IBD di negara-negara industri Timur Tengah, Asia, dan Amerika Selatan Wang et al (2023). Meskipun kejadian penyakit ini mulai stabil di negara-negara barat, namun beban penyakit ini tetap tinggi karena prevalensinya mencapai 0-3 %. Prevalensi yang meningkat pesat di Asia menyebabkan IBD menjadi masalah kesehatan yang penting untuk segera ditangani Pratama et al (2011).

Diagnosis kolitis ditegakkan dengan pemeriksaan yang meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang seperti laboratorium, endoskopi, dan pemeriksaan histopatologi. Untuk menegakkan diagnosis, memonitor aktivitas penyakit dan tindak lanjut pasien dilakukan pemeriksaan mukosa usus melalui endoskopi dan pemeriksaan histopatologi, metode ini bersifat invasive, tidak nyaman, dan mahal. Selain pemeriksaan endoskopi, tingkat keparahan penyakit dapat dinilai dengan menggunakan pemeriksaan laboratorium dan pencitraan non-Invasive Kamp et al (2016). Beberapa metode indirect baru-baru ini digunakan untuk menentukan aktivitas penyakit, *Neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) adalah salah satunya. Rasio neutrofil limfosit merupakan penanda inflamasi yang sederhana, murah, dan efektif yang dikaitkan dengan beberapa penyakit inflamasi dan neoplastik. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bukti bahwa NLR merupakan prediktor mortalitas pada pasien kanker, termasuk kolorektal, saluran empedu, kandung kemih, dan kanker payudara Demir et al (2015). Rasio neutrophil terhadap limfosit dihitung dari hitung darah lengkap (CBC) dan merupakan biomarker yang lebih sederhana dan murah dibandingkan dengan FC. NLR dapat berfungsi untuk mendiagnosis dan memprediksi peradangan mukosa usus Jeong et al (2021). NLR dihitung dengan membagi jumlah hitung neutrofil absolut (ANC) dengan jumlah hitung limfosit absolut (ALC) Gokce et al (2016). Selain itu NLR merupakan biomarker yang mudah diteliti karena pemeriksaannya rutin dilakukan, dan NLR merupakan biomarker yang tidak mahal dan tidak invasive seperti endoskopi.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik, dengan teknik pendekatan potong lintang retrospektif atau *retrospective cross-sectional*. Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dimana peneliti tidak memberikan perlakuan terhadap variabel yang kemudian dilakukan analisis secara statistik. Pendekatan potong lintang atau *cross-sectional* digunakan dalam penelitian ini karena pengumpulan dan observasi variabel bebas dan terikat dilakukan serentak dalam waktu yang sama. Data yang digunakan merupakan data sekunder berupa data rekam medis pasien yang meliputi hasil pemeriksaan hematologi dan derajat keparahan penyakit berdasarkan gambaran *colonoscopy* yang telah terkonfirmasi oleh ahli.



Gambar 1. Rancangan/Desain Penelitian

Teknik pengambilan sampel yang digunakan penulis adalah *random sampling* dimana subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil secara acak. Data didapat diolah menggunakan program SPSS versi 30.0.0. Sebelumnya, penelitian ini telah memperoleh *ethical clearance* dengan nomor 164/UN27.06.11/KEP/EC/2024 oleh KEPK FK UNS pada 29 Juli 2024. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah rasio neutrophil limfosit (RNL) dan variabel terikat penelitian ini adalah tingkat keparahan penyakit. Uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji regresi logistik ordinal.

HASIL

Karakteristik Subjek

Berdasarkan tabel 1, didapatkan bahwa median usia subjek adalah 54 tahun dengan usia minimal subjek yaitu 15 tahun dan usia maksimal subjek yaitu 76 tahun. Pada uji normalitas didapatkan *p-value* 0.04 yang berarti data usia subjek tidak terdistribusi normal (*p-value* < 0.05).

Tabel 1. Karakteristik Usia Subjek

Data	Median	Nilai Minimum	Nilai Maksimum	<i>p-Value</i>
Usia	54	15	76	0.04

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, dan Tingkat Keparahan Penyakit

Data	Distribusi Frekuensi		Tingkat Keparahan Penyakit				
	n	Presentase	Mild	Moderate	Severe	Total	
Usia	11-20 th	2	3,4%	0	1	1	2
	21-30 th	5	8,5%	4	1	0	5
	31-40 th	7	11,9%	4	3	0	7
	41-50 th	11	18,6%	8	3	0	11
	51-60 th	18	30,5%	11	5	2	18
	>60 th	16	27,1%	7	8	1	16
	Total	59	100,0%	34	21	4	59
Jenis Kelamin	Laki-laki	20	33,9%	12	6	2	20
	Perempuan	39	66,1%	22	15	2	39
	Total	59	100,0%	34	21	4	59

Berdasarkan tabel 2, diketahui subjek penelitian lebih banyak terjadi pada usia 51-60 tahun yaitu sebanyak 18 (30,5 %) pasien, walaupun tidak terdapat perbedaan yang cukup jauh dengan pasien >60 tahun yaitu 16 (27,1 %) pasien.

Berdasarkan tabel 2, diketahui bahwa subjek penelitian di dominasi oleh pasien dengan jenis kelamin Perempuan dengan jumlah pasien 39 (66,1%) dibandingkan dengan pasien laki-laki dengan jumlah 20 (33,9 %).

Berdasarkan tabel 2, diketahui subjek penelitian berdasarkan Tingkat keparahan penyakit didominasi oleh pasien dengan *mild colitis* sebanyak 34 (57,6%), lalu diikuti dengan pasien *moderate colitis* sebanyak 21 (35,6 %), dan yang terakhir adalah pasien *severe colitis* sebanyak 4 (6,8 %) pasien

Tabel 3. Tabulasi Silang RNL dengan Tingkat Keparahan Penyakit

Data	Tingkat Keparahan Penyakit				
	Mild	Moderate	Severe	Total	
RNL	Normal	11	5	0	16
	Low Inflammation	5	7	0	22
	Mild to moderate inflammation	8	4	1	13
	Moderate inflammation	0	5	0	5
	Severe inflammation	0	0	1	1
	Critical Stress	0	0	2	2
Total	34	21	4	59	

Berdasarkan tabel 3, didapatkan hasil tabulasi silang dari Tingkat keparahan penyakit dengan kategorisasi RNL menurut NLR meter (Gharagozloo et al., 2015). 34 pasien dengan diagnosis *mild colitis* terdiri dari 11 pasien dengan RNL normal, 15 pasien dengan RNL *low Inflammation*, 8 pasien dengan RNL *mild to moderate inflammation*. 21 pasien dengan diagnosis *moderate colitis* terdiri dari 5 pasien dengan RNL normal, 7 pasien dengan RNL *low inflammation*, 4 pasien dengan RNL *mild to moderate inflammation*, dan 5 pasien dengan RNL *moderate inflammation*. 4 pasien dengan diagnosis *severe colitis* terdiri dari 1 pasien dengan RNL *moderate inflammation*, 1 pasien dengan *severe inflammation*, dan 2 pasien dengan RNL *critical stress*. Tingkat keparahan penyakit pada subjek penelitian ini didominasi oleh *mild colitis* sebanyak 34 subjek, *moderate colitis* sebanyak 21 subjek, dan *severe colitis* sebanyak 4 subjek. Kategori RNL pada penelitian ini didominasi oleh RNL *low inflammation* dengan 22 subjek, normal 16 subjek, *mild to moderate inflammation* 13 subjek, *moderate inflammation* 5 subjek, *critical stress* 2 subjek, dan *severe inflammation* dengan 1 subjek.

Uji Regresi Logistik Ordinal

Tabel 4. Hasil Uji Asumsi dan Uji Simultan

Statistic	Model	Log likelihood	Chi-Square	p-Value
Test Parallel Line	Null Hypothesis	16,916		
	General	0,000	16,916	0,005
Uji Simultan	Intercept only	44,000		
	Final	19,916	37,084	<0,001

Berdasarkan tabel 5, hasil output diketahui *p-value* sebesar 0.005, karena nilai signifikansi < 0,05 maka artinya terdapat hubungan yang signifikan antara RNL dengan tingkat keparahan penyakit.

Tabel 5. Hasil *Goodness of Fit*

Model	Chi-Square	df	p-Value
Pearson	7,483	5	0,187
Deviance	5,589	5	0,348

Uji ini digunakan untuk mengetahui kelayakan penggunaan dalam suatu model. Pengujian dilakukan dengan uji statistic *Pearson* dan *Deviance*. Model dianggap sesuai apabila nilai signifikansi > 0,05. Berdasarkan table 5, didapatkan *p-value* di Uji *Pearson* 0.187 dan Uji *Deviance* 0,348. Dimana *p-value* < 0,05.

Tabel 6. Hasil Uji Parsial – Parameter Regresi Logistik Ordinal dan Signifikansinya

	Data	B	p-Value	Hasil
Threshold	Severity 1	-22,681	0,997	Tidak Signifikan
	Severity 2	-18,482	0,998	Tidak Signifikan
Location	Normal	-23,479	0,997	Tidak Signifikan
	Low Inflammation	-23,453	0,997	Tidak Signifikan
	Mild to moderate inflammation	-23,035	0,997	Tidak Signifikan
	Moderate Inflammation	-20,581	0,997	Tidak Signifikan
	Severe Inflammation	-3,809E-8	.	Tidak Signifikan
	Critical Stress	-	-	-

PEMBAHASAN

Analisis Karakteristik Subjek

Penelitian ini dilaksanakan dengan melibatkan 59 pasien kolitis derajat ringan, sedang, dan berat. Jenis kelamin paling banyak yang ditemukan pada subjek penelitian adalah perempuan sebanyak 39 (66,1%) dan laki-laki 20 (33,9%). Dalam penelitian terdahulu disebutkan bahwa tidak ada perbedaan kejadian IBD pada perempuan dan laki-laki Lipinwati (2022).

Penelitian ini melibatkan subjek dengan median usia 54 tahun, usia tertinggi 76 tahun dan usia terendah 15 tahun, yang kemudian dianalisis sebaran frekuensinya berdasarkan usia 11-20 tahun, 21-30 tahun, 31-40 tahun, 41-50 tahun, 51-60 tahun, > 60 tahun. Pada penelitian ini subjek didominasi oleh usia 51-60 tahun. Pada penelitian sebelumnya disebutkan puncak pertama kejadian kolitis pada dekade ketiga, dan onset akhir kejadian kolitis dia usia 50-80 tahun, yang bisa disebabkan oleh karena perubahan system kekebalan tubuh, perubahan mikrobiota usus, penggunaan obat-obatan, dan faktor gaya hidup dan paparan lingkungan Ha et al (2010).

Analisis Karakteristik Tingkat Keparahan Penyakit

Pada penelitian ini, didapatkan Tingkat keparahan penyakit di dominasi oleh *mild colitis* yaitu sebanyak 34 (57,6 %) dengan subjek perempuan sebanyak 22 (64,7 %) pasien, dan laki-laki sebanyak

12 (35,3 %) pasien, *moderate colitis* 21(35,6 %) dengan subjek yang terdiri dari 15 (71,4 %) perempuan dan 6 (28,6 %) laki-laki, dan *severe colitis* merupakan subjek yang paling sedikit dengan jumlah subjek sebesar 4 (6,8%) pasien yang terdiri dari 2 (50 %) laki-laki dan 2 (50 %) perempuan.

Pada penelitian sebelumnya menyebutkan 68 % pasien diklasifikasikan dalam *mild-moderate disease*, dan 5% pasien diklasifikasikan sebagai *severe disease* Rodríguez & Barreiro-de Acosta (2022). Pada kebanyakan kasus kolitis terutama yang tidak berkaitan dengan gangguan autoimun akan direspon baik oleh sistem imun tubuh sehingga peradangan yang terjadi dapat terkendali. Deteksi awal dan penanganan yang cepat sehingga peradangan tidak berkembang menjadi parah Zhen et al (2018).

Analisis RNL dengan Tingkat Keparahan Penyakit Berdasarkan Hasil Tabulasi Silang

Berdasarkan tabel 3, didapatkan 11 pasien dengan *mild colitis* pasien memiliki nilai RNL yang masih normal, 15 pasien memiliki nilai RNL dalam kategori *low inflammation*, 8 pasien dengan RNL mild to moderate inflammation. Pada *moderate colitis* didapatkan 5 pasien dengan RNL normal, 7 pasien dengan RNL *low inflammation*, 4 pasien dengan RNL *mild to moderate inflammation*. Begitu juga pada pasien *severe colitis* terdapat 1 pasien dengan RNL *mild to moderate inflammation*, 1 pasien dengan RNL *severe inflammation*, dan 2 pasien dengan RNL *critical stress*.

Analisis Uji Regresi Logistik Ordinal

1. Uji Asumsi

Uji asumsi *parallel lines* digunakan untuk melihat kesamaan kategori antar variable, yang berarti apakah seluruh kategori memiliki parameter yang sama atau berbeda. Hipotesis nol (H_0) menyatakan bahwa model menghasilkan koefisien regresi (slope) yang serupa untuk semua kategori. Model dianggap sesuai jika memiliki nilai signifikansi $> 0,05$. Berdasarkan tabel 4, uji *parallel lines* menunjukkan p-value sebesar 0,005, yang berarti p-value $< 0,05$. Dengan demikian, H_0 ditolak dan disimpulkan bahwa uji asumsi ini tidak terpenuhi, sehingga dapat menghasilkan hasil yang bias.

2. Uji Simultan

Uji simultan atau uji keberartian model (*model fitting information*), dimana model dibandingkan tanpa variable independent dan dengan variable independent. Uji ini digunakan untuk memeriksa peran variable independent terhadap variable dependen. Model dikatakan fit atau sesuai apabila terdapat penurunan nilai log likelihood dan nilai signifikansi (p-value) $< 0,05$. Berdasarkan tabel 4 pada uji simultan didapatkan penurunan nilai log likelihood dari intercept only ke final yaitu dari 44,000 menjadi 16,916 dengan nilai signifikansi $p = < 0,001$ dimana p-value $< 0,05$, artinya model dengan adanya variable independen lebih baik dibandingkan dengan model yang tanpa variable independen dan dapat disimpulkan bahwa model fit atau cocok.

3. Uji Kecocokan Model (Goodness of Fit)

Uji ini digunakan untuk mengetahui kelayakan penggunaan dalam suatu model. Pengujian dilakukan dengan uji statistic *Pearson* dan *Deviance*. Model dianggap sesuai apabila nilai signifikansi $> 0,05$. Pada tabel 5 didapatkan hasil nilai signifikansi pada uji *pearson* $p=0,187 (>0,05)$ dan pada uji *Deviance* $p=0,348 (>0,05)$. Sehingga, nilai p-value $>0,05$ yang berarti bahwa model sesuai atau layak digunakan.

4. Uji Parsial

Berdasarkan tabel 6, didapatkan hasil tidak signifikan pada RNL dengan kategori *normal*, *low inflammation*, *mild to moderate inflammation*, *moderate inflammation* dengan hasil p-value 0,997 ($>0,05$). Sedangkan pada *severe inflammation* p-value tidak terdeteksi dapat disebabkan oleh karena ukuran sampel yang terlalu kecil, dengan jumlah sampel pada *severe inflammation* hanya 1 sampel pada tabel 4.8, pada *severe inflammation* didapatkan nilai koefisien $-3,809E-8$ (yakni $-0,00000003809$) yang sangat mendekati nol, ini menunjukkan bahwa efek variable

prediktor terhadap kategori ini sangat kecil atau tidak signifikan secara praktis. Sedangkan pada RNL *critical stress*, variabel tidak dihitung dalam model karena digunakan sebagai baseline atau variable referensi sehingga nilai p-value tidak dihitung. Sehingga dari tabel 4.11, dapat disimpulkan bahwa RNL tidak signifikan dalam memprediksikan tingkat keparahan penyakit pada pasien kolitis. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melakukan penelitian dengan subjek pasien kolitis ulseratif dan didapatkan hasil bahwa rasio neutrofil terhadap limfosit (RNL) tidak dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan penyakit Wijaya et al (2020).

KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrophil limfosit dengan tingkat keparahan penyakit colitis, Rasio Neutrofil Limfosit tidak dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan penyakit pada pasien kolitis.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Instalasi Rekam Medis RS UNS yang telah memfasilitasi dalam pengambilan data penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Demir, A. K., Demirtas, A., Kaya, S. U., Tastan, I., Butun, I., Sagcan, M., Sahin, S., Tasliyurt, T., & Yilmaz, A. (2015). The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 31(11), 585–590. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.10.001>
- Flynn, S., & Eisenstein, S. (2019). Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surgical Clinics of North America*, 99(6), 1051–1062. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.001>
- Gharagozloo, M., Kalantari, H., Rezaei, A., Maracy, M. R., Salehi, M., Bahador, A., Hassannejad, N., Narimani, M., Sanei, M. H., Bayat, B., & Ghazanfari, H. (2015). Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Med J*, 116(5), 296–301. <https://doi.org/10.4149/BLL>
- Gokce, M. I., Hamidi, N., Suer, E., Tangal, S., Huseynov, A., & Ibiş, A. (2016). Re: The neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical practice. *Journal of the Canadian Urological Association*, 10(3-4April), 142. <https://doi.org/10.5489/cuaj.3630>
- Ha, C. Y., Newberry, R. D., Stone, C. D., & Ciorba, M. A. (2010). Patients With Late-Adult-Onset Ulcerative Colitis Have Better Outcomes Than Those With Early Onset Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(8), 682–687. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.03.022>
- Jeong, Y., Jeon, S. R., Kim, H. G., Moon, J. R., Lee, T. H., Jang, J. Y., Cho, J. H., Park, J. S., Park, H., Lee, K. hun, Kim, J. O., Lee, J. S., Ko, B. M., & Park, S. (2021). The role of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in ulcerative colitis. *Intestinal Research*, 19(1), 62–70. <https://doi.org/10.5217/IR.2019.09156>
- Kamp, E. J. C. A., Kane, J. S., & Ford, A. C. (2016). Irritable Bowel Syndrome and Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(5), 659-668.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.09.031>
- Lipinwati, L. (2022). Inflamasi Bowel Disease. *Electronic Journal Scientific of Environmental Health And Disease*, 2(2), 141–147. <https://doi.org/10.22437/esehad.v2i2.16919>
- Ng, S. C. (2017). *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. 390(10114), 2769–2778.

[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)

Pratama, N., Abdullah, M., Kansera, D. D., Estherina, J., Yarantradhani, R., Hardi, F., Ista, R. N., Simadibrata, M., Fauzi, A., Daldiyono, D., Rani, A. A., Handjari, D. R., & Abineno, P. (2011). Prevalence of Crohn's Disease in Endoscopic Unit Cipto Mangunkusumo Hospital. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*, 12(2), 85–88.

Rodríguez, I., & Barreiro-de Acosta, M. (2022). Mild to moderate ulcerative colitis: Call me by my name. *United European Gastroenterology Journal*, 10(9), 919–920. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12299>

Wang, R., Li, Z., Liu, S., & Zhang, D. (2023). Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: A systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*, 13(3), 1–14. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065186>

Wijaya, R., Ratnasari, N., & Indrarti, F. (2020). *NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO AS PREDICTOR OF DISEASE SEVERITY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENT BASED ON COLONOSCOPY APPEARANCE RACHEL WIJAYA, Dr. dr. Neneng Ratnasari, SpPD-KGEH; dr. Fahmi Indrarti, SpPD-KGEH. 156.*

Zhen, Y., Luo, C., & Zhang, H. (2018). Early detection of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterology Report*, 6(2), 83–92. <https://doi.org/10.1093/gastro/goy010>