

KARYA AKHIR

**ANALISIS STATUS INFLAMASI TERHADAP STATUS NUTRISI
PADA PASIEN KANKER KEPALA DAN LEHER
(KAJIAN TERHADAP *GLOWSGOW PROGNOSTIC SCORE (mGPS)*,
INFLAMMATORY NUTRITIONAL INDEX (INI), *PROGNOSTIC
INFLAMMATORY-NUTRITION INDEX (mPINI)*)**

**ANALYSIS OF INFLAMMATION STATUS ON NUTRITIONAL STATUS IN
HEAD AND NECK CANCER PATIENT (STUDY OF *GLOWSGOW
PROGNOSTIC SCORE (mGPS)*, *INFLAMMATORY NUTRITIONAL INDEX
(INI)*, *PROGNOSTIC INFLAMMATORY-NUTRITION INDEX (mPINI)*)**

Andi Azizah



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**ANALISIS STATUS INFLAMASI TERHADAP STATUS NUTRISI
PADA PASIEN KANKER KEPALA DAN LEHER
(Kajian terhadap *Glowsgow Prognostic Score (mGPS)*, *Inflammatory Nutritional
Index (INI)*, *Prognostic Inflammatory-Nutrition Index (mPINI)*)**

Karya akhir

Sebagai salah satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis

Andi Azizah

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**ANALISIS STATUS INFLAMASI TERHADAP STATUS NUTRISI
PADA PASIEN KANKER KEPALA DAN LEHER
(Kajian terhadap *Glowsgow Prognostic Score (mGPS)*, *Inflammatory
Nutritional Index (INI)*, *Prognostic Inflammatory Nutrition Index (mPINI)*)**

Disusun dan diajukan oleh :

dr. ANDI AZIZAH

Nomor Pokok : C117216209

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Gizi

Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 14 Juni 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, Msc, Sp.GK (K)
Nip. 196005041986012002

Pembimbing Pendamping

Prof. Dr. dr. Nurpudji A Taslim, MPH, Sp.GK(K)
Nip. 195610201985032001

Ketua Program Studi,

Prof. Dr. dr. Nurpudji A Taslim, MPH, Sp.GK(K)
Nip. 195610201985032001

Dekan Fakultas



Prof. Dr. Budi, Ph.D, Sp.M, M.MedEd
Nip. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Andi Azizah
Nomor Induk Mahasiswa : C117216209
Jenjang Pendidikan : Spesialis -1
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan bahwa karya akhir yang berjudul : “ANALISIS STATUS INFLAMASI TERHADAP STATUS NUTRISI PADA PASIEN KANKER KEPALA DAN LEHER (Kajian terhadap *Glowsgow Prognostic Score (mGPS)*, *Inflammatory Nutritional Index (INI)*, *Prognostic Inflammatory-Nutrition Index (mPINI)*) adalah BENAR merupakan hasil karya saaya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila dikemudia hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi Karya Akhir ini karya orang lain atau dikutip tanpa menyebut sumbernya, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, April 2021

Yang menyatakan,



Andi Azizah

PRAKATA

Puji Syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhana Wa Ta'ala atas segala rahmat dan karunia-NYA sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir dengan judul : ANALISIS STATUS INFLAMASI TERHADAP STATUS NUTRISI PADA PASIEN KANKER KEPALA DAN LEHER (Kajian terhadap *Glowsgow Prognostic Score* (mGPS), *Inflammatory Nutritional Index* (INI), *Prognostic Inflammatory-Nutrition Index* (mPINI)).

Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter spesialis I Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Harapan penulis semoga apa yang tertulis dalam karya akhir ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberikan kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Melakukan penelitian di masa pandemi Covid 19 memiliki tantangan berbeda. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

- 1.** Prof. DR. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai pembimbing dan Ketua Departemen Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, bimbingan dan saran selama proses penyelesaian naskah karya akhir ini.
- 2.** Prof. DR. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp. GK (K) sebagai pembimbing, Penasehat Akademik dan Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, motivasi dan nasehat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
- 3.** Prof. DR. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD -KGGH, Sp. GK (K) sebagai dosen dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat dan motivasi selama proses penyelesaian karya akhir ini.

4. Dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K)) sebagai dosen dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat dan motivasi selama proses penyelesaian karya akhir ini.
5. Dr. Aminuddin, M. Nut& Diet, Ph.D, SP. GK dosen dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat dan motivasi selama proses penyelesaian karya akhir ini.
6. Dr. Mardiana, M.Kes, Sp.GK (K) sebagai sekretaris Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
7. Seluruh Staf Pengajar Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa mendukung penulis selama penyelesaian karya akhir.
8. Seluruh Staf administrasi Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dosen dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat dan motivasi selama proses penyelesaian karya akhir ini.
9. Rasa hormat dan terima kasih buat ibunda tercinta Andi Bonga, ayahanda tercinta M. Yusuf Mangka yang senantiasa mendoakan dan memotivasi tiada henti selama penyelesaian karya akhir dan penyelesaian proses pendidikan. Juga teruntuk kakak tercinta A. Bunga Yusnita dan Mahmuddin yang senantiasa memotivasi selama proses penyelesaian karya akhir dan proses pendidikan.
10. Rasa hormat dan terima kasih untuk ibunda mertua Endang Sulistyoningsih atas segala doa dan dukungannya dalam menyelesaikan karya akhir ini.
11. Teristimewa untuk suami tercinta Sardi, S.Si. MM., dan anak-anakku tersayang Annisa Ramadhani, Rafif Adhitama dan Raffah Adhiatma yang memberikan dukungan dan motivasi selama penulisan karya ahir dan peroses pendidikan.

12. Seluruh rekan-rekan residen ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan
13. Semua pihak yang tidak sempat disebutkan satu persatu yang telah membantu penyelesaian karya akhir ini dan selamat proses pendidikan.

Dengan rendah hati, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini dan semoga Allah Subhana Wa Ta'ala membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Penulis juga mohon maaf yang sebesar-besarnya jika selama penulisan karya akhir dan masa pendidikan ada hal-hal yang tidak berkenanan baik berupa kata-kata sikap maupun perbuatan. Semoga Allah Subhana Wa Ta'ala senantiasa melimpahkan Rahmat-NYA dalam langkah kehidupan kita semua. Akhir kata penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh sebab itu segala kritik dan saran sangat penulis harapkan untuk kesempurnaan karya akhir ini sehingga dapat bermanfaat bagi pembaca dan bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, April 2021

Penulis

Andi Azizah

ABSTRAK

Latar belakang : Kanker Kepala dan Leher /*Head and neck cancer* (HNC) merupakan penyakit kompleks, dengan prognosis buruk bila dikaitkan dengan malnutrisi. Penanda dan instrumen berdasarkan inflamasi dapat menjadi alat untuk menilai status gizi pada pasien kanker kepala dan leher, berdasarkan anggapan bahwa pasien kanker berada dalam keadaan inflamasi kronis yang persisten, faktor yang berkontribusi terhadap malnutrisi dan perkembangan kaheksia.

Tujuan : Menilai hubungan antara status inflamasi dan status nutrisi pada pasien HNC

Metode: Kami melakukan penelitian *cross-sectional* terhadap 86 pasien HNC yang baru terdiagnosis antara Januari 2020 sampai Januari 2021. Dilakukan evaluasi status gizi dengan metode subjektif dan objektif. Kami menilai respon inflamasi dan prognosis berdasarkan albumin dan *C- Reactive Protein* (CRP) menggunakan *Glowsgow Prognostic Score* (mGPS), *Inflammatory Nutritional Index* (INI), *Prognostic Inflammatory Nutritional Index* (mPINI).

Hasil : Prevalensi pasien gizi kurang (56%) sedangkan gizi buruk (29%). Penanda inflamasi mGPS ($p = 0,014$), INI ($p = 0,003$), dan mPINI ($p < 0,05$) secara signifikan terkait dengan kategori SGA, tidak dipengaruhi oleh jenis kanker kepala dan leher ($p > 0,05$)

Kesimpulan : Malnutrisi dikaitkan dengan penanda inflamasi pada kanker kepala dan leher, yang menunjukkan semakin tinggi respon inflamasi, semakin buruk skor SGA tidak dipengaruhi oleh jenis kanker kepala dan leher.

Kata kunci: *Kanker kepala dan leher, gizi buruk, penanda inflamasi, albumin, CRP.*

ABSTRACT

Objective : Head and Neck Cancer (HNC) is a complex disease, with a poor prognosis when associated with malnutrition. Marker and instruments based on inflammation could be tools for assessing nutritional status in head and neck cancer patients, based on the premise that cancer patients are in a persistent state of chronic inflammation, a factor that contributes to nutritional depletion and the development of cachexia. The Aim of the study is to determine the relationship between nutritional status and inflammatory status in HNC.

Methods : We conducted a cross-sectional study of 86 patients with HNC newly diagnosis submitted to get treatment between January 2020 and January 2021. We Evaluated the nutritional status by subjective and objective methods. We assessed the inflammatory response and prognosis based on albumin and CRP result using Glowsgow Prognostic Score (mGPS), Inflammatory Nutritional Index (INI), Prognostic Inflammatory Nutritional Index (mPINI) .

Result : Half of the patients were moderate malnutrition (56%), severe malnourished (29%). The inflammation markers mGPS ($p=0.014$), INI ($p=0.003$), and mPINI ($p<0.05$) were significantly associates with SGA categories, independently of head and neck cancer types ($p>0.05$)

Conclusion : Malnutrition is associated with an inflammatory marker in head and neck cancer, demonstrating the higher of inflammatory response, the worse the SGA score independently of head and neck cancer types.

Keyword : Head and neck cancer, malnutrition, inflammatory marker, albumin, CRP.

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR SINGKATAN	vi
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang masalah	1
1.2 Kajian Masalah.....	3
1.3 Rumusan Masalah	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.4.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Bagi Pengembangan Ilmu pengetahuan	5
1.5.2 Bagi Aplikasi.....	5
BAB II.....	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kanker Kepala dan Leher	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi	7
2.1.3 Faktor Risiko.....	9

2.1.4	Gambaran Klinis	12
2.1.5	Pemeriksaan Penunjang	12
2.1.6	Stadium klinis	13
2.1.7	Terapi	14
2.2	Penilaian Status Nutrisi dan Status Inflamasi.....	15
2.2.1	Status Gizi.....	18
2.2.2	Status Inflamasi.....	20
BAB 3	26
KERANGKA PENELITIAN	26
3.1	Kerangka Teori.....	26
3.2	Kerangka Konsep	27
3.2	Hipotesis Penelitian.....	27
BAB 4	29
METODE PENELITIAN	29
4.1	Jenis penelitian	29
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	29
4.3	Populasi dan Sampel	29
4.3.1	Populasi.....	29
4.3.2	Sampel	29
4.3.3	Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	30
4.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	31
4.5	Definisi Operasional.....	32
4.6	Kriteria Objektif	33

4.9	Pengolahan dan Analisis Data	35
4.10	Etika Penelitian.....	36
BAB V.....		37
5.1	Gambaran Umum Sampel Penelitian	37
5.2	Karakteristik Subyek Penelitian	38
5.3	Hubungan antara derajat nutrisi dan skoring inflamasi.....	41
5.4	Hubungan antara kelompok keganasan terhadap beberapa variabel.....	43
BAB VI.....		45
PEMBAHASAN.....		45
6.1	Gambaran pasien kanker kepala dan leher pada sampel penelitian	45
6.2	Korelasi antara skoring inflamasi dan status nutrisi.....	47
6.2.2	Korelasi mGPS (<i>Glowsgow Prognostic Score</i>) terhadap status nutrisi	47
6.2.3	Korelasi INI (<i>Inflammatory Nutritional Index</i>) terhadap status nutrisi	49
6.2.3	Korelasi mPINI terhadap status nutrisi.....	49
6.3	Malnutrisi, inflamasi dan jenis kanker kepala dan leher	51
6.4	Keterbatasan Peneliti	52
BAB VII.....		53
PENUTUP.....		53
7.1	Kesimpulan.....	53
7.2	Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA		54

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Staging kanker kepala dan leher	13
Tabel 2. Skor Modified Glowsgow Prognostic Score (mGPS)	24
Tabel 3. Distribusi frekuensi karakteristik sampel penelitian.....	39
Tabel 4. Perbandingan variabel terhadap status nutrisi.....	42
Tabel 5. Prevalensi kasus keganasan dan korelasi status nutrisi dan status inflamasi terhadap jenis kanker kepala dan leher	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Penyebaran kanker secara umum	6
Gambar 2. Anatomi dan asal dari kanker kepala dan leher.....	7
Gambar 3. Kerangka Teori Penelitian.....	26
Gambar 4. Kerangka konsep penelitian	27
Gambar 5. Alur Penelitian	34
Gambar 6. Alur hasil penelitian	37

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
ATP	<i>Adenosin Triphospat</i>
APR	<i>Acute Phase responses</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
<i>CT scan</i>	<i>Computer Tomography scan</i>
CRF	<i>Corticotropine</i>
HPV	<i>Human Pappiloma Virus</i>
HHV	<i>Human Herpes Virus</i>
HNSCC	<i>Head and Neck Squamosa Cell Carsinoma</i>
IKK	Kompleks IκB kinase
IκBα	<i>Inhibitor Kappa-B-alpha</i>
IL	Interleukin
IMT	Indeks Massa Tubuh
<i>INI</i>	<i>Inflammatory Nutritional Index</i>
kD	Kilo Dalton
LMF	<i>Lipid Mobilizing Factors</i>
<i>mGRS</i>	<i>Glosgow Prognostic Score</i>
<i>mPINI</i>	<i>Prognostic Inflammatory-Nutritional Index</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MuRF1	<i>Muscle RING finger-1</i>
MAFBx	<i>Muscle Atrophy F-box</i>
NF-κB	<i>Nuklir Kappa-B</i>
NPY	Neuropeptide-Y
PIF	<i>Proteolysis Inducing factor</i>
POMC	<i>Proopiomelanocortine</i>
REE	<i>Resting energy Expenditure</i>
SCC	<i>Squamosa Cell Carsinoma</i>

SGA

Subjective Global Assessment

TNF- α

Tumor Necrotic Factor

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang masalah

Kanker merupakan masalah kesehatan masyarakat yang terjadi diseluruh dunia. Kanker kepala dan leher adalah keganasan paling umum ketujuh di dunia, dengan tingkat kematian yang sangat tinggi dinegara-negara berkembang. Lebih dari 450.000 diagnosis baru diseluruh dunia setiap tahunnya. Sekitar 90 % kanker ini adalah jenis karsinoma sel skuamosa (SCC) dan varian-variannya yang berasal dari epitelium lapisan mukosa dari saluran aerodigestif atas.(1)(2)

Insiden dari kanker kepala dan leher bervariasi bergantung dari regio anatomis dan asal geografis. Risiko kanker kepala dan leher lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan, dimana 20-30/100.000 laki-laki menderita kanker mulut, lidah, orofaring dan hipofaring sementara pada perempuan 8-10/ 100.000 menderita kanker mulut atau lidah dan 2-3 kanker orofaring atau hipofaring. (3)(4)

Risiko malnutrisi mengancam kehidupan pasien kanker, defisiensi nutrisi dikenal sebagai konsekuensi utama dari kanker sel skuamosa kepala dan leher (HNSCC) yang sebagian besar melibatkan rongga mulut, orofaring, hipofaring dan laring. Etiologi yang mendasari malnutrisi pada pasien kanker kepala dan leher adalah multifaktorial, dikaitkan dengan *xerostomia*, *disfagia* dan masalah mengunyah, *mucositis*, mual dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan merupakan gejala umum pada pasien kanker yang menyebabkan

kekurangan gizi. Malnutrisi dapat menyebabkan beberapa risiko seperti infeksi, peningkatan toksisitas obat dan biaya tinggi sehingga memperburuk respon terhadap obat, kualitas dan harapan hidup. Beberapa penelitian menunjukkan pentingnya terapi nutrisi dalam manajemen pasien dengan keganasan khususnya kanker kepala dan leher dalam mencapai kelangsungan jangka panjang yang lebih baik. Status gizi, asupan makan dan beberapa parameter laboratorium seperti darah rutin (Hb, jenis limfosit), albumin digunakan untuk membantu pemantauan keberhasilan terapi (5)(6)(7)

Bukti yang berkembang bahwa respon inflamasi sistemik terkait dengan kanker dan memiliki pengaruh yang besar terkait penyakit tersebut. Berbagai metode prognostik untuk berbagai jenis kanker yang berasal dari kombinasi beberapa penanda biokimia yang telah ada dan mudah digunakan, mudah diukur dan banyak tersedia dalam praktik klinis. Disisi lain, penanda inflamasi telah dipelajari secara konsisten karena aplikasi yang mudah dan potensial untuk prognostis kanker, seperti *Glogow Prognostic Score* (mGRS) yang dimodifikasi, *Inflammatory Nutritional Index* (INI) dan versi adaptasi dari *Prognostic Inflammatory Nutritional Index* (mPINI).(8)

Penanda dan instrumen tersebut berdasarkan inflamasi menjadi alat yang berguna untuk menilai status gizi pada pasien kanker, berdasarkan anggapan bahwa pasien kanker berada dalam kondisi inflamasi kronik yang terus menerus dan menjadi faktor yang berkontribusi terhadap malnutrisi dan kaheksia. (1)

Oleh karena itu, mengenali efek inflamasi sistemik pada malnutrisi dapat memungkinkan strategi yang tepat dengan tujuan untuk mencegah penurunan berat badan yang progresif, memperbaiki gambaran klinik melalui intervensi nutrisi yang tepat dan ditargetkan serta meminimalisasikan atau mengeliminasi morbiditas. (1)

Diindonesia sampai saat ini belum banyak penelitian atau publikasi data yang menunjukkan analisis status inflamasi terhadap status nutrisi pada kanker kepala dan leher. Sehingga dalam hal ini penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi hubungan antara status gizi dan status inflamasi pada pasien kanker kepala dan leher. Penelitian ini mengambil tema kanker kepala leher mengingat angka konsul kelayakan kemoterapi ke bagian Ilmu Gizi Klinik yang semakin tinggi terutama di poliklinik Gizi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi hubungan antara status gizi dan status inflamasi pada pasien dengan kanker kepala-leher.

1.2 Kajian Masalah

Secara umum, pasien kanker mengalami malnutrisi akibat mekanisme penyakit, respon host terhadap tumor dan efek samping terapi kanker sehingga memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi.

Tingginya angka prevalensi malnutrisi pada pasien kanker yang dirawat dirumah sakit dan malnutrisi pada pasien dapat dicegah dengan skrining awal dan intervensi gizi yang tepat maka mengetahui hubungan antara status gizi dan status

inflamasi pada pasien dapat menurunkan prevalensi malnutrisi dan menurunkan tingkat mortalitas, morbiditas dan mengurangi pembiayaan yang diakibatkan oleh malnutrisi.

1.3 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini, yaitu :

- 1.3.1 Apakah ada hubungan antara status gizi dan status inflamasi pada pasien kanker kepala dan leher di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara status nutrisi dan status inflamasi pada pasien kanker kepala dan leher.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai status nutrisi (SGA) , pada pasien kanker kepala leher.
2. Menilai *Glogow Prognostic Score* (mGPS) pada pasien kanker kepala dan leher.
3. Menilai *Inflammatory Nutritional Index* (INI) pada pasien kanker kepala dan leher.
4. Menilai *Prognostic Inflammatory Nutritional Index* (mPINI) pada pasien kanker kepala leher.

5. Mengevaluasi hubungan antara status nutrisi dan status inflamasi pada pasien kanker kepala leher.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Pengembangan Ilmu pengetahuan

Sebagai sumber informasi ilmiah atau bukti empiris tentang hubungan status nutrisi, status inflamasi pada pasien kanker kepala dan leher.

1.5.2 Bagi Aplikasi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi yang akurat dalam upaya penelitian lebih lanjut dalam rangka upaya terapi nutrisi dan perbaikan status nutrisi pada pasien kanker yang dirawat dirumah sakit dan pedoman dalam memprediksi progresifitas penyakit pada pasien kanker kepala dan leher berdasarkan status inflamasi.

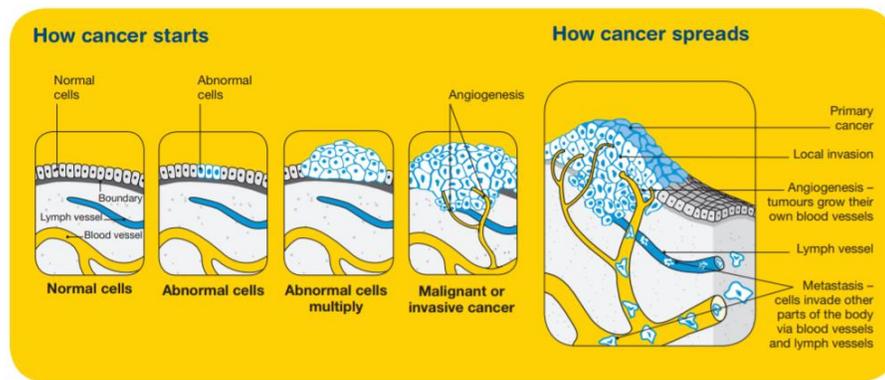
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kepala dan Leher

2.1.1 Definisi

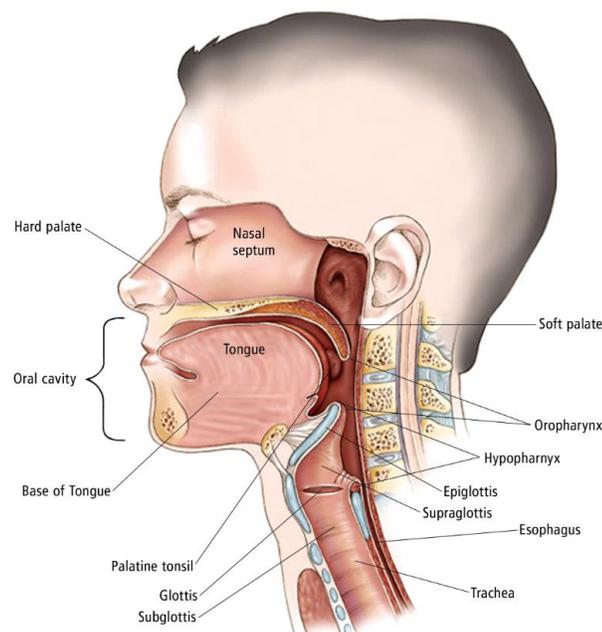
Kanker adalah salah satu penyakit yang mematikan. Kanker berasal dari pertumbuhan abnormal sel atau jaringan yang bersifat invasif serta mampu bermetastasis. Salah satu jenis kanker yang menyebabkan kematian dalam jumlah besar di Indonesia adalah kanker kepala dan leher.(9)



Gambar 1. Penyebaran kanker secara umum

Menurut *American Joint Committee on Cancer*, keganasan kepala dan leher meliputi keganasan yang timbul dari permukaan mukosa dari rongga mulut, orofaring, nasofaring, hipofaring, laring dan sinus paranasalis serta kelenjar ludah mayor dan minor. Meskipun secara umum keganasan ini berasal dari epitel, yaitu karsinoma sel skuamosa, namun keganasan dari masenkim, saraf dan sel lainnya bisa saja terjadi. (10)

Penggunaan rokok dan alkohol telah lama dikenali sebagai faktor risiko mayor dari perkembangan kanker kepala dan leher. *Human Pappiloma Virus* (HPV) juga dikenali memiliki kontribusi terhadap perkembangan dari kanker orofaringeal. Faktor risiko lain seperti genetik, paparan toksin, diet dan faktor lingkungan. (10)



Gambar 2. Anatomi dan asal dari kanker kepala dan leher

2.1.2 Epidemiologi

Kanker kepala dan leher adalah keganasan paling umum ketujuh di dunia, dengan tingkat kematian yang sangat tinggi dinegara-negara berkembang. Lebih dari 450.000 diagnosis baru diseluruh dunia setiap tahunnya. Sekitar 90 % kanker ini adalah jenis karsinoma sel skuamosa

(SCC) dan varian-variannya yang berasal dari epitelium lapisan mukosa dari saluran aerodigestif atas. (11)

Kanker kepala dan leher sekitar 4% dari seluruh kanker didunia. Lokasi yang paling sering terkena adalah rongga mulut sekitar 41%, diikuti faring dan laring yaitu 22 % dan 24%. Di Eropa, 48 orang didiagnosis kanker rongga mulut tiap tahun per 1 juta orang, diikuti dengan kanker nasofaring dan kelenjar saliva yaitu 28 dan 13 kasus per 1 juta orang. Data estimasi *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* tahun 2019, di Amerika Serikat diperkirakan terdapat 53.000 kasus baru dengan kanker kepala dan leher. Dengan perkiraan jumlah kematian 10.860 kasus dengan angka insiden lebih tinggi pada pria dari pada wanita. Menurut *World Health Organization (WHO)* tahun 2015, kanker kepala dan leher menduduki peringkat keenam penyebab kematian akibat kanker. (4)(3)(12)

Risiko kanker kepala dan leher lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan, dimana 20-30/100.000 laki-laki menderita kanker mulut, lidah, orofaring dan hipofaring sementara pada perempuan 8-10/ 100.000 menderita kanker mulut atau lidah dan 2-3 kanker orofaring atau hipofaring. Tumor sel epitel pada rongga hidung, nasofaring, mata dan adnexa, dan telinga tengah terjadi kurang dari 5 orang per 1 juta, merupakan tipe kanker yang jarang pada kanker kepala dan leher. (3)(4)

Menurut GLOBOCAN tahun 2018, kanker nasofaring menduduki peringkat ke lima (5.2%) dengan jumlah kasus baru 17.992. Diperingkat ke 16 kanker bibir dan rongga mulut dengan kasus baru 5.078 (1.5 %), laring 3.188 (0.91%), kelenjar ludah 2.330 (0.67%), orofaring 1.303 (0.37%), hipofaring 229 (0.07%). Pada tahun 2015, To'bungan et al melakukan penelitian di Rumah sakit Kanker Dharmais Jakarta dan mendapatkan bahwa ratio pasien laki-laki 52.77 % dan perempuan 47.22 %.(9)(12)

2.1.3 Faktor Risiko

Insidensi dan angka kematian disebabkan kanker kepala dan leher bervariasi bergantung pada paparan lingkungan dan faktor risiko perilaku/pola hidup. Faktor risiko meliputi konsumsi tembakau (baik perokok aktif maupun pasif), kebiasaan mengunyah *areca/betel nut* (pinang), konsumsi alkohol berat, infeksi alkohol berat, infeksi HPV/*Human Pappilomavirus* dan HHV/*human herpesvirus* dan radiasi ultraviolet. Kerentanan terhadap beberapa agen, bersifat genetik terhadap individu, yaitu produk makanan yang mengandung komponen nitroso dan nitrosamine volatile tinggi seperti ikan asin dan beberapa makanan yang diawetkan. Agen ini berpotensi terhadap individu dengan diet rendah antioksidan seperti buah dan sayuran.(13)

a. Gaya hidup

Penggunaan tembakau dan merokok merupakan faktor risiko independen terjadinya kanker kepala dan leher. Sekitar 90 % dari pasien didapatkan adanya riwayat merokok. Merokok dikaitkan dengan peningkatan 4-5 kali dari kanker rongga mulut, hipofaring dan orofaring dan peningkatan 10 kali lipat dari perkembangan kanker laring. Tetapi, tembakau sebagai karsinogenik bergantung dari dosis penggunaan. (3)

The International Agency for Research on Cancer (IARC) telah mengklasifikasikan merokok aktif, perokok pasif dan penggunaan tembakau tanpa asap sebagai karsinogen penyebab terjadinya kanker kepala dan leher. Selain penggunaan tembakau, penggunaan pipa (cangklong), penggunaan vape, dan mariyuana juga menjadi faktor risiko terjadinya kanker kepala dan leher. (10)(14)

Selain merokok, konsumsi alkohol juga merupakan faktor risiko independent terjadinya kanker kepala dan leher dengan peningkatan 2 kali lipat terjadi pada pasien yang tidak merokok, terutama kanker hipofaring. (3)

Paparan polutan udara karsinogenik termasuk bahan kimia organik dan anorganik, serta bahan partikular merupakan faktor risiko lain terutama di negara/kawasan berkembang dengan polusi udara memburuk.(14)

b. Diet

Beberapa penelitian telah menjelaskan bahwa konsumsi tinggi makanan olahan, makanan yang digoreng, tinggi lemak dan daging olahan serta makanan manis dihubungkan dengan meningkatnya risiko terjadinya kanker kepala dan leher begitu juga dengan diet pola *western* (daging bakar, daging olahan dan telur goreng) juga meningkatkan risiko terjadinya kanker kepala dan leher. Sedangkan pola diet sehat (ikan, sayuran segar, buah dan teh) dihubungkan dengan risiko rendah terjadinya kanker kepala dan leher. (15)

c. Virus

Human papiloma virus (HPV) merupakan infeksi menular seksual yang telah diketahui menyebabkan kanker kepala dan leher. HPV 16 menyumbang sebagian besar kasus positif HPV (90% pasien). Kanker kepala dan leher positif HPV ditemukan pada pasien usia muda dibandingkan dengan negatif HPV. Diduga kuat dihubungkan dengan perilaku seksual. (3)

d. Faktor genetik

Mekanisme predisposisi genetik pada perkembangan kanker kepala dan leher belum dapat dipahami sepenuhnya. Faktor lingkungan dapat berinteraksi dengan genetik dan menghasilkan serangkaian akumulasi perubahan genetik yang mengarah kepada perkembangan kanker invasif. Risiko terkena kanker kepala dan leher akan meningkat 3-4 kali lipat telah

dilaporkan pada individu dengan hubungan keluarga tingkat pertama yang terkena kanker kepala dan leher. (4)

2.1.4 Gambaran Klinis

Tanda dan gejala kanker kepala dan leher seringkali diabaikan oleh pasien atau pemeriksa karena tahap awal seringkali tanpa gejala. Interval waktu dari timbulnya gejala hingga didiagnosis dapat melebihi 3 bulan pada 34-55% kasus dan satu tahun pada 7-10 % kasus. Tanda-tanda halus seperti nyeri wajah, trismus ringan, sakit telinga dan sakit kepala dapat menjadi tanda dari kanker kepala dan leher dan seringkali membingungkan dengan kelainan jinak lainnya. Gejala khusus yang biasanya dirasakan pasien seperti massa, dileher, sakit tenggorokan, disfagia, epitaksis, diplopia, defisit pendengaran dan sumbatan pada hidung. (14)(13)(15)

2.1.5 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan meliputi pemeriksaan fisik, foto *x-ray thoraks*, *computer tomography (CT) scan* atau *magnetic resonance imaging (MRI)* pada kepala dan leher. MRI lebih disukai untuk menentukan staging tumor untuk setiap lokasi kecuali kanker laring dan hipofaring. Pemeriksaan rontgen thoraks direkomendasikan untuk mengevaluasi adanya metastasis ke paru-paru atau tumor primernya pada paru-paru. CT scan thoraks dilakukan pada tumor yang besar.(9)

Pemeriksaan patologi anatomi dilakukan untuk menentukan informasi jenis tumor. (4)

2.1.6 Stadium klinis

Staging digunakan untuk menentukan perluasan kanker dan prognosis.

Tabel 1. Staging kanker kepala dan leher (16)

AJCC TNM Staging Manual for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (Eighth Edition)			
T	TX	Primary tumor cannot be assessed (after curettage...)	
	T0	No evidence of primary tumor	
	Tis	Carcinoma in situ	
	T1	Greatest dimension up to 2 cm	
	T2	Greatest tumor dimension > 2 cm but < de 4 cm	
	T3	Greatest tumor dimension \geq 4 cm or minimal erosion of the bone or perineural invasion or deep invasion ^a	
	T4	Tumor with extensive cortical or medullary bone involvement (T4a), invasion of the base of the cranium or invasion through the foramen of the base of the cranium (T4b)	
N	NX:	Nearby lymph nodes cannot be assessed (prior resection for another reason, body habitus...)	
	N0	No involvement of nearby lymph nodes as determined clinically/radiologically	
	N1	Metastasis in an isolated ipsilateral lymph node \leq 3 cm in greatest dimension, ENE (-)	
	N2	N2a:	metastasis in an isolated ipsilateral lymph node 3-6 cm in greatest dimension, ENE (-)
		N2b:	metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes less than 6 cm, ENE (-)
		N2c:	metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, less than 6 cm, ENE (-)
N3	N3a:	metastasis in a lymph node greater than 6 cm, ENE (-)	
	N3b:	metastasis in any lymph node(s) and ENE (+)	
M	M0	Absence of distant metastasis	
	M1	Distant metastasis	

AJCC TNM Staging System for SCC of Head and Neck (Eighth Edition)			
T1	N0	M0	Stage I
T2	N0	M0	Stage II
T3	N0, N1	M0	Stage III
T1	N1	M0	Stage III
T2	N1	M0	Stage III
T1-T3	N2	M0	Stage IV
Any T	N3	M0	Stage IV
T4	Any N	M0	Stage IV
Any T	Any N	M1	Stage IV

2.1.7 Terapi

1. Radiasi

Kanker kepala dan leher stadium I dan II disebut kanker tahap awal atau terlokalisasi yaitu diameter kurang dari 4 cm dan tidak ada penyebaran ke kelenjar getah bening. Radiasi dan operasi pengangkatan sel tumor untuk kanker stadium I dan II. Dengan teknik radioterapi modern diharapkan tidak berbahaya bagi jaringan sehat di sekeliling jaringan tumor (4).

2. Kemoterapi

Kanker kepala dan leher stadium III dan IV disebut kanker metastatik *atau locally advanced*, dengan diameter lebih dari 4 cm disertai penyebaran ke kelenjar getah bening dan organ lain. Pada stadium ini diobservasi apakah sel tumor dapat dilakukan pengangkatan tanpa mengurangi kualitas hidup pasien . Jika tumor dapat diangkat dengan pembedahan, langkah selanjutnya yaitu operasi rekonstruksi, radioterapi dan kemoterapi. (4)

Penting dilakukan evaluasi efek samping yang berhubungan dengan kemoterapi seperti masalah menelan dan bernafas. Fungsi kelenjar tiroid dievaluasi 1,2 dan 5 tahun setelah pasien menjalani radioterapi pada daerah leher.(4)

3. Pembedahan

Operasi dilakukan dengan anestesi umum, untuk mengangkat sel tumor dan beberapa kelenjar limfe. Operasi rekonstruksi dapat dilakukan bersamaan bila ada jaringan yang hilang digantikan dengan jaringan dari bagian tubuh lain (flap jaringan), dimana kulit juga digantikan untuk menutup lesi (skin graft) (4)

2.2 Penilaian Status Nutrisi dan Status Inflamasi

Malnutrisi merupakan konsekuensi utama dari kanker kepala dan leher yang sebagian besar melibatkan rongga mulut, orofaring, hipofaring dan laring. Penyebab malnutrisi bukan hanya gejala seperti *xerostomia*, *disfagia*, masalah mengunyah, mukositis dan mual yang mempengaruhi fungsi pencernaan tetapi juga prosedur perawatan termasuk pembedahan, radioterapi dan kemoterapi memiliki efek negatif yang sama. Berdasarkan data yang dilaporkan, malnutrisi terjadi pada hampir 3-52% pasien sebelum dimulainya prosedur terapi dan diperluas menjadi 44-88 % dari pasien dengan prosedur perawatan. Tingkat prevalensi malnutrisi yang luas ini merupakan konsekuensi dari berbagai hal yaitu tempat terjadinya tumor, stadium kanker, tingkat terapi yang dilakukan.(5)

Salah satu hal yang paling menonjol dari malnutrisi adalah penurunan berat badan. Penurunan berat badan merupakan hasil dari ketidakseimbangan energi. Pengeluaran energi meningkat akibat inflamasi dan penurunan asupan makanan akibat anoreksia. Sel kanker membutuhkan energi yang lebih tinggi

untuk mendukung proliferasi berlebihan. Namun, proses metabolisme sel kanker tidak efektif. Sel kanker membutuhkan lebih banyak glukosa daripada sel normal untuk menghasilkan jumlah adenosin trifosfat (ATP). Sel kanker menggunakan glikolisis sebagai aktivitas metabolik utama, proses ini dikenal sebagai efek *Warburg*. (17)

Sebagai respon terhadap kanker, sel inang akan memproduksi beberapa faktor telarat, seperti *Tumor Necrotic Factor* (TNF- α) dan *Interleukin* (IL). Sitokinin ini akan memediasi aktivitas inflamasi. *Acute Phase responses* (APR) biasanya pada respons peradangan. Pada APR, sel-sel hati mengubah produksi albumin untuk *C-Reactive Protein* (CRP). Pada kondisi kanker, inflamasi akan berlangsung terus menerus dan APR akan berkepanjangan sehingga meningkatkan *Resting energy Expenditure* (REE). Selain itu terjadi anoreksia, kehilangan nafsu makan disebabkan oleh kombinasi faktor biokimia dan psikologis. (17)

Regulasi biokimia terhadap nafsu makan tergantung pada aktivitas *neuropeptide-Y* (NPY) dan *proopiomelanocortin* (POMC). Faktor-faktor ini terdapat pada neuron arkuata hipotalamus inti. *Neuropeptida – Y* adalah stimultan nafsu makan utama, sedangkan POMC berlaku sebaliknya. Pelepasan setoronin dan kortikotropin (CRF) yang levelnya ditingkatkan oleh sitokinin proinflamasi akan menekan aktivitas NPY. Sitokinin ini menyebabkan anoreksi melalui efeknya pada nukleus dan modulasi regulasi nafsu makan.(17)

Faktor psikologis juga berkontribusi terhadap anoreksia. Melibatkan interaksi antara perilaku, emosi dan tanggapan persepsi. Contoh respon perilaku

adalah mual dan muntah yang menyebabkan pasien menghindari makan. Tanggapan emosional seperti ketakutan, depresi dan kecemasan yang biasanya dikaitkan dengan pasien kanker juga mengurangi nafsu makan. Tanggapan perseptual seperti kepercayaan tentang makanan juga mempengaruhi kebiasaan makan.(17)

Sitokinin dan faktor lainnya yang diproduksi oleh tumor menyebabkan malnutrisi yang secara langsung menstimulasi protein dan pemecahan lemak. *Proteolysis Inducing factor* (PIF) dan *Lipid Mobilizing Factors* (LMF) merupakan faktor solubel yang diproduksi oleh tumor. Sitokinin proinflamasi bersama dengan PIF menyebabkan *breakdown* otot skeletal melalui mekanisme kompleks I κ B kinase (IKK). Kompleks *phosphorylates* dan *degradasi Inhibitor Kappa-B-alpha* (I κ B α) menyebabkan aktivasi faktor *Nuklir Kappa-B* (NF- κ B) yang mengatur proteasome. Aktivasi jalur ini menghasilkan dua *muscle-specific ubiquitin ligases*, *muscle RING finger-1* (MuRF1) dan *muscle atrophy F-box* (MAFBx). Faktor – faktor ini menyebabkan kehilangan otot karena proteolisis rantai berat myosin.(17)

Lipid mobilizing factors menstimulasi lipolisis melalui aksi trigliserida lipase. Trigliserida lipase akan mengikat reseptor β 3-adrenergik, reseptor protein G. Reseptor protein G terdiri atas tiga subunit : α , β dan γ . Aktivitas Protein G bergantung pada subunit α . Memiliki jalur Gs dan Gi yang mengaktifkan dan menghambat adenilat siklamase. Adenilat siklamase adalah enzim yang mengkatalisis pembentukan adenosin siklik monophosphate atau cAMP dari ATP. Mengikat LMF ke reseptornya dan mengaktifkan *adenilat cyclase* yang kemudian

akan menginduksi formasi c AMP, menyebabkan fosforilasi dan aktivasi trigliserida lipase. Enzim ini kemudian menghidrolisis triglisedira menjadi asam lemak dan gliserol. Selain mekanisme yang dijelaskan diatas, mobilisasi lemak juga dirangsang oleh TNF- α yang menginduksi lipolisis melalui mitogen yang diaktifkan protein kinase (MEK).(17)

2.2.1 Status Gizi

Pedoman nutrisi secara konsisten menyarankan skrining gizi pada pasien kanker diikuti dengan penilaian nutrisi ketika faktor risiko malnutrisi terjadi dengan tujuan dapat dilakukan terapi gizi. Penilaian status gizi dilakukan dengan mengevaluasi asupan makan, perubahan berat badan dan indeks massa tubuh (IMT) secara langsung atau dengan menggunakan skrining nutrisi. Pemeriksaan antropometri dengan menilai berat badan dan tinggi badan dan penentuan indeks massa tubuh (IMT).(18)

Kematian pada kanker sangat erat kaitannya dengan status gizi, sekitar 1/3 kematian itu sendiri disebabkan oleh malnutrisi. Kanker kaheksia didefinisikan sebagai sindrom multifaktorial dan kompleks yang mengarah kepada penurunan berat badan, penurunan massa otot dan akibatnya menyebabkan gangguan fungsional progresif. Kondisi tersebut dibagi menjadi tiga tahap : pre-kaheksia, dimana penurunan berat badan kurang dari 5 % disertai anoreksia dan perubahan metabolisme; kaheksia dengan penurunan berat badan/massa otot dan timbulnya inflamasi sistemik dan kaheksia refraktori yaitu tahap akhir dari sindrom yang

ditandai dengan katabolisme yang intens, tidak responsif terhadap pengobatan antikanker, fungsi yang buruk dan harapan hidup kurang dari tiga bulan. Diperlukan adanya identifikasi dini pada kaheksia, mengingat kaheksia dapat berkembang ke tahap ireversibel dan berkontribusi terhadap kematian pasien kanker. (1)

SGA dilakukan berdasarkan *Detsky et all* dan dimodifikasi oleh *Hasse et all*. SGA adalah instrument peniaian status gizi yang cepat, dapat dilakukan di sisi tempat tidur pasien dan murah pada pasien kanker. Berdasarkan evaluasi ini pasien diklasifikasikan menjadi tiga kelompok; Status nutrisi diklasifikasikan menjadi Grade A (Gizi Baik), Grade B (Moderate malnutrisi) dan Grade C (Severe malnutrisi). (19)

Penilaian status nutrisi berdasarkan Subjective Global Assesment (SGA) merupakan *tools* yang menggabungkan data kualitatif dan semi kuantitatif yang valid dan dapat diandalkan dalam mengidentifikasi malnutrisi sebagai bagian dari nutrisi komprehensif pada pasien onkologi yang dirawat.(18)

SGA direkomendasikan oleh ASPEN (*American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*) untuk menilai derajat malnutrisi dengan mengkombinasikan derajat penurunan berat badan, tingkat keparahan saluran cerna dan gejala klinis malnutrisi, gangguan fungsional dan gabungan beberapa konsep yang telah terjadi karena peningkatan stress

metabolik, SGA telah diaplikasikan di di validasi international untk tujuan penelitian, epidemiologis dan klinik.(13)(20)

Teknik SGA lebih komprehensif dibandingkan dengan antropometri karena terdiri dari dua tahap dan menggunakan pendekatan klinis terstruktur, terdiri atas anamnesis dan pemeriksaan fisis yang mencerminkan perubahan metabolik dan fungsional. Anamnesis terdiri dari keterangan mengenai perubahan perubahan berat badan, perubahan asupan nutrisi, gejala saluran cerna, gangguan kemampuan fungsional dan penyakit yang dialami pasien. Anamnesis pada SGA ini bertujuan untuk mencari etiologi malnutrisi apakah akibat penurunan asupan makan, malabsorpsi, maldigesti atau peningkatan kebutuhan. Pemeriksaan fisis menilai kehilangan massa otot dan lemak serta adanya ascites dan bermanfaat untuk mengidentifikasi perubahan komposisi tubuh akibat efek malnutrisis atau pengaruh proses penyakit. Berbagai penelitian menyatakan bahwa teknik SGA memiliki sensitifitas dan spesifitas lebih baik. (20)(21)

2.2.2 Status Inflamasi

Terdapat bukti yang berkembang mengenai respon inflamasi sistemik terkait dengan kanker dan berhubungan dengan hasil klinik dari penyakit tersebut. Terdapat berbagai metode prognostik penanda biokimia dari berbagai jenis kanker dengan kombinasi beberapa metode yang telah

ada, mudah digunakan, mudah diukur dan tersedia dalam praktik klinik.

(11)

Seperti dikatakan sebelumnya bahwa inflamasi sistemik memerankan peranan penting dalam genesis dan perkembangan kaheksia, sehingga dibutuhkan evaluasi, mengingat inflamasi ini berimplikasi pada buruknya prognosis.(1)

Kaheksia yang diinduksi oleh kanker merupakan suatu sindrom metabolik yang kompleks yang terkait dengan penyakit yang mendasarinya dan merupakan masalah signifikan dalam perawatan dan penanganan kanker karena terkait dengan respon yang buruk terhadap kemoterapi, gangguan nutrisi dan penekanan sistem imun. Para peneliti telah menuliskan dan melaporkan bahwa hipoalbuminemia berkorelasi baik dengan penekanan sistem imun, inflamasi sistemik dan penekanan imunitas yang diperantarai sel. (22)

CRP (*C-Reactive Protein*) adalah salah satu tes parameter yang paling umum digunakan dalam praktik klinis, digunakan untuk menilai, mendiagnosis dan prognosis dari inflamasi. Namun, peranan CPR dalam proses fisiologis tidak dijelaskan dengan jelas. (23)

CRP dapat meningkat hingga 1000 kali lipat di lokasi inflamasi. Diproduksi sebagai protein homopentamerik, disebut CRP asli (nCRP), yang dapat berdisosiasi secara ireversibel di tempat inflamasi menjadi lima monomer yang terpisah, disebut CRP monomerik (mCRP). CRP

disintesis terutama di hepatosit hati tetapi juga oleh otot polos, makrofag, sel endotel, limfosit dan adiposit.(24)

Waktu paru CRP adalah sekitar 19 jam konstan dalam semua kondisi kesehatan dan penyakit. Selain CRP, kadar beberapa protein lainnya disebut sebagai protein fase akut (*Acute Phase protein*) juga meningkat selama inflamasi. CRP sendiri merupakan protein fase akut pertama dan merupakan penanda sistemik sensitif terhadap inflamasi dan kerusakan jaringan.

CRP merupakan protein fase akut dengan konsentrasi plasma yang meningkat sebagai respon terhadap inflamasi. Ketika inflamasi atau penghancuran sel-sel jaringan terjadi dalam tubuh, CRP akan dikeluarkan dari hati ke peredaran darah. Produksi CRP dipengaruhi oleh sitokin inflamasi seperti interleukin 6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1) dan faktor nekrosis tumor (TNF- α) yang disekresikan oleh monosit atau makrofag akibat inflamasi. (24)

Kadar CRP telah lama digunakan untuk memprediksi risiko dari kanker, mendeteksi kekambuhan dari kanker dan prognosis kanker. Merupakan biomarker inflamasi dan indikator dari respon imun terhadap tumor.

Albumin merupakan protein plasma yang paling melimpah mencakup kurang lebih 50 % dari total kandungan protein. Albumin terdiri dari rantai tunggal dari 585 asam amino dan terdapat 17 ikatan

disulfide yang menghubungkan asam amino yang mengandung sulfur. Sebagai protein plasma utama, albumin telah digunakan sebagai penilaian prognostik pada pasien dengan kondisi berbeda, termasuk pada banyak keganasan.(25)(26)

Berat molekul albumin adalah setengah dari berat molekul gamma globulin (160 kD) sehingga aktivitas albumin pergram diprediksi 2.3 kali lebih besar dari gamma globulin.(27)

Albumin mengalami respon stress bifasik pada kondisi seperti kanker. Pada awal terjadinya penurunan sintesis albumin yang dimediasi oleh sekresi sitokin pro inflamasi. Mekanisme lain dari hipoalbuminemia pada pasien kanker adalah peningkatan katabolisme dan kaheksia. Peningkatan permeabilitas vaskuler, bermanifestasi dengan peningkatan vaskuler, bermanifestasi pada redistribusi albumin ke intravaskuler menuju interstitium sehingga menurunkan tingkat albumin serum.(28)

Pada kanker stadium awal biasanya tidak ditandai dengan penurunan albumin, tetapi seiring dengan perkembangan penyakit, tingkat albumin akan menurun secara signifikan sehingga dapat dijadikan sebagai indikator prognosis yang baik pada kanker.(29)

Disisi lain penanda inflamasi telah dipelajari secara konsisten karena mudah diaplikasikan dan potensial sebagai prognostik kanker seperti *Glowgow Prognostic Score* (mGPS) yang dimodifikasi,

Inflammatory Nutritional Index (INI) dan versi adaptasi dari *Prognostic Nutrition Index* (mPINI). Penanda dan instrumen inflamasi dapat menjadi alat/tool yang berguna untuk menilai status nutrisi pada pasien kanker, berdasarkan pandangan bahwa pasien kanker berada dalam kondisi inflamasi kronik dan berkontribusi terhadap malnutrisi dan pengembangan kaheksia(19)(11)

1. *Modified Glowsgow Prognostic Score* (mGPS)

Tabel 2. Skor *Modified Glowsgow Prognostic Score* (mGPS) (30)

Prognostic score	Score
The modified Glasgow prognostic score	
C-reactive protein \leq 10 mg/l	0
C-reactive protein > 10 mg/l and albumin \geq 35 g/l	1
C-reactive protein > 10 mg/l and albumin < 35 g/l	2

Glowsgow Prognostic Score telah dilaporkan sebagai indeks inflamasi yang berguna untuk menilai kaheksia. Skor ini terdiri dari *C-reactive Protein* (CRP) yang mencerminkan inflamasi sistemik dan kadar albumin serum yang mencerminkan status nutrisi. Korelasi antar mGPS dan prognostik telah terbukti pada kanker gastroenterologis (kanker kolorektal, kanker lambung) serta kanker paru-paru dan kanker urologis.(31)

2. *Inflammatory Nutritional Index (INI)*

Inflammatory Nutritional Index merupakan tool atau alat yang dapat membantu mengidentifikasi status gizi dan status inflamasi pasien kanker. Perhitungan INI didasarkan pada ratio albumin terhadap CRP. Nilai INI lebih rendah dari 0.35 ditentukan sebagai risiko tinggi dengan mempertimbangkan titik potong normalitas albumin (3.5 g/dl) dan CRP (10 mg/dl).(1)

3. *Modified Prognostic Inflammatory Nutritional index (mPINI)*

mPINI ditentukan berdasarkan ratio CRP terhadap albumin, dengan klasifikasi tanpa risiko (0.4), risiko rendah (0.4-1.2), risiko moderate (1.2-2) dan risiko tinggi (>2) terhadap infeksi dan komplikasi inflamasi.(19)