

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS MARKER INFLAMASI TERHADAP STATUS NUTRISI PADA  
PASIEN KANKER KEPALA DAN LEHER**

**(Kajian terhadap Ratio Neutrofil/Limfosit (NLR) dan *Prognostic Nutritional  
Index* (PNI))**

**ANALYSIS OF INFLAMMATION MARKERS ON NUTRITIONAL  
STATUS IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS**

**(A study of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) and Prognostic  
Nutritional Index (PNI))**

**Silvia**



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

**2021**

**ANALISIS MARKER INFLAMASI TERHADAP STATUS NUTRISI PADA  
PASIEN KANKER KEPALA DAN LEHER**

**(Kajian terhadap Ratio Neutrofil/Limfosit (NLR) dan *Prognostic Nutritional  
Index (PNI)*)**

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis

**Silvia**

Kepada

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

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**  
**ANALISIS MARKER INFLAMASI TERHADAP STATUS NUTRISI PADA PASIEN**  
**KANKER KEPALA DAN LEHER**  
**(Kajian terhadap Ratio Neutrofil/Limfosit (NLR) dan *Prognostic Nutritional Index* (PNI))**

Disusun dan diajukan oleh :

Silvia


NIM : C117216212

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program  
Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 7 Oktober 2021  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K)

  
dr. Agussalim Bukhar, M.Med.Ph.D, Sp.GK(K)

NIP. 196005041986012002

NIP. 197008211999031001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas,

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

  
Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M.M.Med.Ed

NIP.195610201985032001

NIP.196612311995031009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Silvia  
Nomor Induk Mahasiswa : C117216212  
Jenjang Pendidikan : Spesilis 1  
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan bahwa karya akhir yang berjudul “Analisis marker inflamasi terhadap status nutrisi pada pasien kanker kepala dan leher (kajian terhadap ratio neutrofil/limfosit (nlr) dan *prognostic nutritional index* (pni))” adalah BENAR merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila di kemudian hari terbukti ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar , 7 Oktober 2021

Yang menyatakan,



Silvia

## **PRAKATA**

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. 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 ketua komisi penasehat yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat, dan motivasi selama masa pendidikan.
2. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai sekretaris komisi penasehat yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat, dan motivasi selama masa pendidikan.
3. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, M.Ph, Sp.GK (K) sebagai dosen pembimbing dan juga Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
4. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai dosen pembimbing yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasehat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.

5. dr.Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK sebagai Ketua Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasehat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini
6. Orangtua tercinta, Bapak Jack Hamdani dan Ibu Herni serta suami saya Vence Siandy, atas limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan
7. Teman seangkatan Januari 2017, terima kasih atas kebersamaan, dukungan, bantuan dan doa yang membersamai kita selama pendidikan, menjadikan keluarga kedua di Makassar.
8. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan.

Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin dan bangsa Indonesia.

Penulis,

Silvia

## ABSTRAK

**Pengantar :** Malnutrisi pada pasien Kanker Kepala dan Leher (KKL) harus dipertimbangkan sebagai faktor penting untuk meningkatkan kualitas hidup dan tingkat kelangsungan hidup. Skrining dan diagnosis gizi buruk harus dilakukan sedini mungkin sehingga dapat diberikan intervensi gizi untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian. Indeks Gizi Prognostik (PNI) adalah alat yang layak, sederhana, dan terjangkau yang dapat digunakan untuk mencerminkan kondisi gizi dan imunologi dengan menggunakan albumin serum dan jumlah limfosit.

**Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara PNI pada penderita Kanker Kepala Leher (KKL).

**Metode :** Studi cross sectional terhadap 85 pasien KKL dilakukan antara Januari 2017 hingga Januari 2020 menggunakan rekam medis di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo. Status gizi dievaluasi menggunakan Subjective Global Assessment (SGA), kebutuhan energi total diukur menggunakan persamaan Harris Benedict dan dilakukan perhitungan asupan energi. Malnutrisi berat ditentukan oleh Skor SGA C dan malnutrisi sedang ditentukan oleh Skor SGA B. Penanda inflamasi dan hasil dinilai berdasarkan PNI dengan menghitung albumin serum dan jumlah limfosit absolut. Data dianalisis menggunakan SPSS versi 25.0.

**Hasil :** Data dari 85 pasien dianalisis, rentang usia tertinggi adalah 40-60 tahun dan sebagian besar adalah laki-laki. Mayoritas pasien mengalami malnutrisi berat (54,1%) dan malnutrisi sedang (45,9%). Skor PNI untuk pasien KKL malnutrisi

berat secara signifikan lebih rendah dibandingkan pasien KKL malnutrisi sedang dengan nilai  $p = 0,0005$ . Kebutuhan energi pada pasien malnutrisi berat secara signifikan lebih tinggi daripada malnutrisi sedang, asupan energi lebih rendah pada pasien malnutrisi berat. Selain itu, tidak ada perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin dan kelompok umur dengan status gizi. Tidak ditemukan perbedaan bermakna antara tipe HNC dengan jenis kelamin, kelompok umur, PNI, kadar albumin serum, kebutuhan energi total dan asupan energi.

**Kesimpulan :** PNI berhubungan bermakna dengan status gizi pada pasien kanker kepala dan leher.

**Kata kunci:** Kanker kepala dan leher, inflamasi, malnutrisi, PNI.



## ABSTRAK

**Introduction :** Malnutrition in Head and Neck Cancer (HNC) patients should be considered as an important factor to improve quality of life and survival rate. Screening and diagnosing malnutrition should be done as soon as possible hence nutritional intervention can be given to reduce morbidity and mortality. Prognostic Nutritional Index (PNI) is a feasible, simple, and affordable tool that can be used to reflect nutritional and immunological conditions by using serum albumin and lymphocyte count.

**Aim :** The study aims to determine the relationship between PNI in patients with Head and Neck Cancer (HNC).

**Methods :** A cross-sectional study of 85 HNC patients was conducted between January 2017 to January 2020 using medical record in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital. Nutritional status was evaluated using Subjective Global Assessment (SGA), total energy requirement was measured using Harris Benedict equation and energy intake calculation were done. Severe malnutrition was defined by SGA Score C and moderate malnutrition was defined by SGA Score B. Inflammatory marker and outcome were assessed based on PNI by calculating serum albumin and absolute lymphocyte count. Data were analyzed using SPSS version 25.0.

**Result :** The data of 85 patients were analyzed, the highest age range is 40-60 years and most of them were male. The majority of patients were severely malnourished (54.1%) and moderately malnourished (45.9%). The PNI score for severely

malnourished HNC patients were significantly lower than moderately malnourished HNC patients with p value = 0.0005. Energy requirement in severe malnutrition patients were significantly higher than moderate malnutrition, energy intake was lower in severely malnourished patients. Moreover, no significant differences between gender and age-group with nutritional status. No significant differences were also found between HNC type with gender, age-group, PNI, serum albumin level, total energy requirement and energy intake.

**Conclusion :** PNI was significantly associated with nutritional status in head and neck cancer patients.

**Keyword :** Head and neck cancer, inflammation, malnutrition, PNI.

## Daftar Isi

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR... <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
PRAKATA.....	v
ABSTRAK .....	vii
Daftar Isi.....	xi
Daftar Gambar.....	xiv
Daftar Tabel .....	xv
Daftar Singkatan.....	xvi
BAB I .....	1
PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum .....	5
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Hipotesis Penelitian .....	5
1.5 Manfaat penelitian .....	5
1.5.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan .....	5
1.5.2 Bagi Aplikasi .....	5
BAB II.....	7
TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1 Kanker Kepala dan Leher .....	7

2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Epidemiologi.....	8
2.1.3 Faktor Risiko.....	9
2.1.4 Gambaran Klinis .....	12
2.1.5 Stadium Klinis .....	13
2.1.6 Pemeriksaan penunjang .....	14
2.1.7 Terapi.....	15
2.2 Penilaian Status Nutrisi dan Status Inflamasi.....	16
2.2.1 Status Gizi.....	19
2.2.2 Status Inflamasi.....	20
<b>BAB III .....</b>	<b>30</b>
<b>KERANGKA PENELITIAN .....</b>	<b>30</b>
3.1 Kerangka Teori.....	30
3.2 Kerangka Konsep .....	31
<b>BAB IV .....</b>	<b>32</b>
<b>METODE PENELITIAN.....</b>	<b>32</b>
4.1 Desain penelitian .....	32
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	32
4.3 Populasi Penelitian .....	32
4.4 Sampel Penelitian .....	32
4.5 Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel .....	33
4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	33
4.6.1 Kriteria inklusi : .....	33
4.6.2 Kriteria Eklusi : .....	33
4.7 Izin Penelitian dan Ethical Clearance.....	34
4.8 Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data .....	34

4.9 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	34
4.9.1 Identifikasi Variabel .....	34
4.9.2 Klasifikasi Variabel .....	35
4.10 Definisi Operasional .....	35
4.11 Alur Penelitian .....	37
4.12 Pengolahan dan Analisis Data .....	37
BAB V .....	39
HASIL PENELITIAN .....	39
5.1 Gambaran umum sampel penelitian .....	39
5.2 karakteristik Subyek Penelitian .....	40
5.3 Hubungan antara status nutrisi dan skoring inflamasi .....	42
5.4 Hubungan antara kelompok keganasan terhadap beberapa variabel .....	46
5.5 Perbandingan indikator antara SGA B dan SGA C terhadap variabel .....	49
BAB VI .....	51
PEMBAHASAN .....	51
6.1 Gambaran pasien kanker kepala dan leher pada sampel penelitian .....	51
6.2 Korelasi NLR ( <i>Neutrofil Lymphosit Ratio</i> ) terhadap status nutrisi .....	56
6.3 Korelasi PNI ( <i>Prognostic Nutrition Index</i> ) terhadap status nutrisi .....	57
6.4 Malnutrisi, inflamasi dan jenis kanker kepala dan leher .....	59
6.5 Keterbatasan Peneliti .....	61
BAB VII .....	62
PENUTUP .....	62
7.1 Ringakasan .....	62
7.2 Simpulan .....	62
7.3 Saran .....	62
DAFTAR PUSTAKA .....	64
Lampiran 1 .....	72

## Daftar Gambar

Gambar 1. Gambaran Histopatologi Kanker .....	7
Gambar 2. Anatomi dan asal dari kanker kepala dan leher .....	8
Gambar 3. Kerangka Teori.....	30
Gambar 4. Kerangka konsep penelitian .....	31
Gambar 5. Alur Penelitian.....	37
Gambar 6. Alur hasil penelitian .....	39

## Daftar Tabel

Tabel 1. Staging kanker kepala dan leher .....	13
Tabel 2. Staging Kanker Kepala dan Leher .....	14
Tabel 3. Distribusi frekuensi karakteristik sampel penelitian .....	41
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 .....	48
Tabel 6. Perbandingan indikator antara SGA B dan SGA C terhadap variabel.....	49

## Daftar Singkatan

<b>Singkatan</b>	<b>Keterangan</b>
ATP	Adenosin Trifosfat
ATK	Anemia terkait kanker
BMI	Body mass indeks
CT scan	Computer Tomography scan
CRP	C-Reactive Protein
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid
FNAC	Fine Needle Aspiration Cytology
GCSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
HNC	Head and Neck Cancer
HPV	Human Pappiloma Virus
IL	Interleukin
IKK	Kompleks I $\kappa$ B kinase
I $\kappa$ B $\alpha$	Inhibitor Kappa-B-alpha
IMT	Indeks Massa Tubuh
IARC	The International Agency For Research on Cancer
LMF	Lipid Mobilizing Factors
mPINI	Prognostic Inflammatory-Nutritional Index
mGPS	Glogsgow Prognostic Score



MRI	Magnetic Resonance Imaging
MuRF1	Muscle RING finger-1
MAFBx	Muscle Atrophy F-box
NLR	Ratio Netrofil/limfosit
NF-kb	Nuclear factor kappa beta
NPC	Nasopharyx Carcinoma
PIF	Proteolysis Inducing factor
PLR	Platelet-Lymphosit Ratio
PNI	Prognostic Nutritional Indeks
RR	Resiko Relatif
SGA	Subjective Global Assesment
SCC	Squamosa Cell Carsinoma
SCCHN	Squamosa Cell Carcinoma Head Neck
TNF- $\alpha$	Tumor Necrotic Factor
THT	Telinga Hidung Tenggorokan
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Di seluruh dunia, kanker kepala dan leher merupakan penyebab lebih dari 550.000 kejadian dan 300.000 kematian setiap tahun, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hanya sekitar 40% hingga 50% . Kanker kepala dan leher menempati urutan keenam yang paling umum kanker di dunia dan insiden tertinggi terdapat di Asia Selatan dan Tenggara. Subset penyakit ini terlihat lebih banyak sering pada pasien yang lebih muda dan paling sering muncul di rongga mulut, lidah, dan orofaring.(1)

Insiden dari kanker kepala dan leher bervariasi bergantung dari regio anatomis dan asal geografis (2). 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)

Pasien dengan kanker berisiko sangat tinggi untuk kekurangan gizi karena penyakit itu sendiri dan pengobatan yang mengancam status gizi mereka. Diperkirakan kematian 10-20% pasien dengan kanker dapat dikaitkan dengan malnutrisi daripada keganasan itu sendiri. Malnutrisi terkait kanker adalah proses multimodal karena banyak faktor terkait yang dapat mengganggu asupan makanan, peningkatan energi dan kebutuhan protein,

penurunan rangsangan anabolik seperti aktivitas fisik, dan perubahan metabolisme di berbagai organ atau jaringan. Malnutrisi tetap menjadi perhatian utama di antara pasien dengan kanker kepala dan leher, dengan prevalensi 17-60% pada saat diagnosis.(4)

Malnutrisi dapat bermanifestasi sebagai kondisi subakut atau kronis yang menghambat komposisi tubuh dan fungsi organ, mengakibatkan peningkatan risiko infeksi, penurunan kualitas hidup, hasil kelangsungan hidup yang buruk, dan peningkatan biaya terkait pasien dan perawatan. Dengan demikian, kegagalan untuk mendapatkan diagnosis malnutrisi secara dini dan cepat dapat mengakibatkan penundaan dukungan nutrisi dan akibatnya meningkatkan mortalitas pada pasien kanker kepala dan leher.(5)

Faktanya, terdapat hubungan yang konsisten antara gejala, hadirnya penanda inflamasi dan respon imun, perubahan protein fase akut (peningkatan CRP), hipoalbuminemia dan kombinasi dari keduanya seperti *Glasgow Prognostic Score* dan perubahan pada sel darah putih (peningkatan neutrophil, penurunan limfosit *count*, peningkatan rasio neutrophil-limfosit).(4)

Penanda hematologi, seperti rasio neutrofil-terhadap-limfosit (NLR), mencirikan respons inflamasi terhadap kanker dan dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih buruk di berbagai keganasan.(6) Neutrofil-terhadap-limfosit itu sendiri telah digunakan sebagai indikator dari inflamasi, sebagai analisis progresi dari *tumor-related inflammatory*.(7) Respon

inflamasi yang dimediasi seluler, limfosit, neutrofil, dan monosit semakin diakui memiliki peran penting dalam tumorigenesis dan karsinogenesis. Penelitian menunjukkan bahwa rasio neutrofil-limfosit (NLR) dapat digunakan sebagai faktor prognostik independen dalam berbagai jenis kanker. Pada kanker payudara, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa NLR yang tinggi dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih pendek. Karena NLR dapat dengan mudah ditentukan dari hitung darah lengkap, NLR berpotensi memberikan prognosis tes kanker yang sederhana dan murah. Respon inflamasi neutrofilik berpotensi menjadi penanda penting prognosis yang buruk. (5) (8)

Prognostic Nutrition Index (PNI) dipertimbangkan sebagai indeks yang sederhana dan berguna untuk mencerminkan kondisi gizi dan imunologi.(7) Para peneliti semakin fokus pada penetapan indikator yang mudah dan praktis untuk membantu dokter mengidentifikasi hasil pengobatan secara dini terkait dengan status malnutrisi. Prognostic Nutrition Index sebagai rasio albumin dan limfosit mencerminkan kondisi gizi dan imunologi pasien kanker. Albumin dianggap menstabilkan pertumbuhan sel dan replikasi DNA, meningkatkan perubahan biokimia, dan mempertahankan homeostasis hormon seks untuk melindungi dari kanker . Hipoalbuminemia dikaitkan dengan malnutrisi kronis dan mendorong pelepasan sitokin inflamasi. Limfosit menekan tumor melalui aktivasi sel dendritik dan mengatur sel-T dan makrofag terkait tumor. Massa otot dapat berfungsi sebagai reservoir dominan untuk albumin, dan tingkat albumin serum yang rendah dapat

meningkatkan aktivasi kerusakan oksidatif pada otot untuk melepaskan lebih banyak albumin, oleh karena itu, korelasi positif ditemukan antara PNI . Pasien dengan nilai PNI tinggi mungkin memiliki massa otot yang lebih baik untuk mengkompensasi kerusakan otot yang disebabkan oleh peradangan sistemik dari kanker.(5)

Mengenalinya 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.(9) Di Indonesia, belum banyak penelitian yang menunjukkan analisis marker inflamasi terhadap status nutrisi pada kanker kepala dan leher, khususnya di Makassar, di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, maka kami akan melakukan penelitian untuk menganalisa hubungan antara marker inflamasi terhadap status nutrisi pasien kanker kepala dan leher.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka dapat diidentifikasi masalah yang menjadi rumusan masalah penelitian, yaitu :

1. Apakah ada hubungan antara NLR dengan status nutrisi pada pasien kanker kepala dan leher?
2. Apakah ada hubungan antara PNI dengan status nutrisi pada pasien kanker kepala dan leher?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan antara status inflamasi dan status nutrisi pada pasien kanker kepala dan leher di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menilai status nutrisi (SGA) pada pasien kanker kepala dan leher.
2. Menentukan kategori NLR pada pasien kanker kepala dan leher.
3. Menentukan kategori PNI pada pasien kanker kepala dan leher.
4. Mengevaluasi hubungan antara status nutrisi dan status inflamasi pada pasien kanker kepala dan leher.

### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Terdapat hubungan antara NLR, PNI terhadap status nutrisi 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 penderita kanker kepala dan leher berdasarkan status inflamasi.

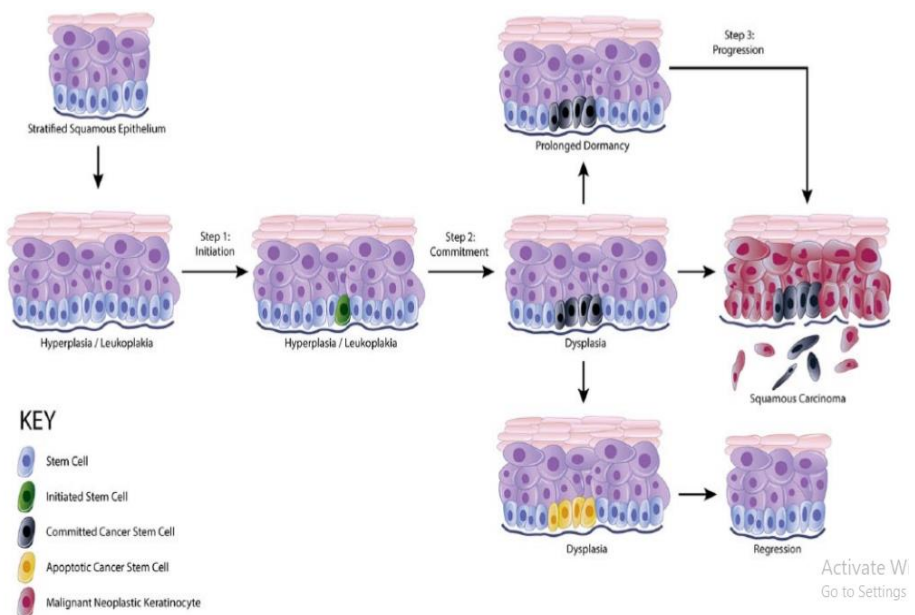
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kanker Kepala dan Leher

##### 2.1.1 Definisi

Kanker kepala dan leher adalah istilah luas yang meliputi keganasan epitel yang timbul pada sinus paranasal, rongga hidung, rongga mulut, faring dan laring. Hampir semua keganasan epitel adalah skuamosa karsinoma sel kepala dan leher.(10)

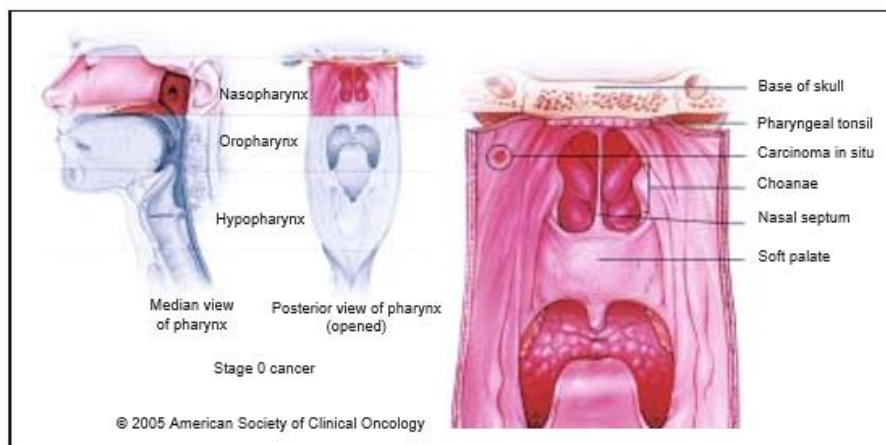


**Gambar 1. Gambaran Histopatologi Kanker (11)**

Faktor risiko utama perkembangan kanker kepala dan leher adalah tembakau dan penggunaan alkohol yang berlebihan. Konsumsi alkohol memiliki hubungan dosis-respons dengan risiko kanker kepala dan leher, dan



efek gabungan antara alkohol dan penggunaan tembakau tampaknya lebih besar resiko terjadinya HNC. Kebiasaan diet juga dapat berperan dalam perkembangan kanker kepala dan leher karena asupan buah dan sayuran yang rendah dan asupan makanan hewani yang tinggi. Kombinasi dari diet dengan tembakau dan penggunaan alkohol yang berlebihan meningkatkan risiko dari kanker kepala dan leher 10 hingga lebih dari 20 kali lipat. Faktor risiko lain adalah infeksi pada jenis human papillomavirus (HPV) berisiko tinggi, khususnya untuk kanker orofaringeal.(12,13)



**Gambar 2. Anatomi dan asal dari kanker kepala dan leher (14)**

### 2.1.2 Epidemiologi

Kanker kepala dan leher adalah kanker ketujuh yang paling umum di seluruh dunia pada tahun 2018 (890.000 kasus baru dan 450.000 kematian), terhitung 3% dari semua kanker (51.540 kasus baru) dan hanya lebih dari 1,5% dari semua kematian akibat kanker (10.030 kematian) di Amerika Serikat. Biasanya didiagnosis dengan penggunaan banyak tembakau dan alkohol.(15) Sebaliknya, kasus kanker orofaring terkait HPV, terutama

disebabkan oleh HPV tipe 16, meningkat, terutama di antara orang-orang muda di Amerika Utara dan Eropa utara, mencerminkan latensi 10 hingga 30 tahun setelah paparan seks oral. kanker kepala dan leher yang didiagnosis sebagai HPV-positif orofaringeal kanker di Amerika Serikat naik dari 16,3% pada 1980-an menjadi lebih banyak dari 72,7% pada tahun 2000.(2,15)

Badan Registrasi Kanker Nasional di Indonesia, menempatkan kanker kepala dan leher pada urutan keempat dari sepuluh besar keganasan pada pria dan wanita. Tingginya persentase laki-laki dibanding perempuan disebabkan penggunaan alkohol dan rokok di Indonesia yang didominasi laki-laki. Data yang diperoleh dari Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (2009), diketahui pada tahun 2009 data remaja yang merupakan perokok aktif berjumlah 41% laki-laki dan 3,5% perempuan, jumlah tersebut meningkat dari tahun 2006, dimana jumlah penderita laki-laki 24,5% dan perempuan 2,3%. Peningkatan jumlah perokok remaja laki-laki cukup besar yaitu naik 26,5%. Berdasarkan data tersebut, diketahui jumlah laki-laki perokok lebih besar dibanding perempuan, sehingga resiko menderita kanker kepala dan leher juga akan lebih besar dibanding dengan perempuan.(16)

### **2.1.3 Faktor Risiko**

#### **a. Tembakau dan alkohol**

Asap tembakau terdiri dari beberapa campuran kimia yang merupakan penyebab lebih dari 60 kanker yang menginduksi kerusakan DNA.(17) Lebih dari 90% pasien memiliki riwayat merokok. Risiko

relative (RR) perkembangan kanker laring untuk perokok hingga 10 rokok per hari adalah 4,4, naik menjadi 34,4 jika merokok 40 atau lebih banyak per hari. Berhenti merokok mengarah pada pengurangan risiko relatif, namun perokok berat tetap memiliki tiga kali lipat risiko dibandingkan dengan non-perokok bahkan setelah 10 tahun penghentian merokok.(18)

*The International Agency for Research on Cancer (IARC)* telah mengklasifikasikan perokok aktif, perokok pasif dan penggunaan tembakau tanpa asap sebagai karsinogen terjadinya kanker kepala dan leher. Selain penggunaan tembakau, penggunaan pipa (cangklong), penggunaan vape, dan mariyuana juga menjadi faktor risiko terjadinya kanker kepala dan leher.(13)

Selain merokok, alkohol lebih lanjut dapat meningkatkan risiko; misalnya, seseorang yang memiliki riwayat merokok lebih dari 40 tahun dan yang mengonsumsi 5 minuman beralkohol per hari memiliki peningkatan risiko 40 kali lipat terjadinya kanker kepala dan leher.(14) Metabolit etanol pada alkohol, seperti asetaldehida, tetapi bukan etanol murni, telah terbukti bersifat karsinogenik dalam penelitian pada hewan. Selain itu, alkohol dapat memfasilitasi efek karsinogenik dari karsinogen lain. Alkohol menjadi faktor etiologi dominan untuk kanker kepala dan leher. Namun, penggunaan alkohol ringan-sedang, yang telah didefinisikan sebagai kurang dari 20 gram per hari (biasanya 10-15 g alkohol sama dengan satu kali minum), hingga 1-6 ons alkohol / hari 34,

atau 1-14 minuman per minggu, menghasilkan minimal atau tidak secara signifikan meningkatkan kanker kepala leher.(19)

#### **b. Diet**

Diet yang buruk merupakan faktor resiko terjadinya kanker kepala leher. Sebaliknya, orang-orang yang menganut diet mediterania memiliki resiko lebih rendah terjadinya kanker orofaringeal dan kanker laryngeal. Kunci dari efek protektif dari diet mediterania meliputi buah-buahan, sayuran khususnya buah tomat, olive oil dan minyak ikan. Konsumsi tinggi makanan daging merah, daging olahan dan makanan gorengan dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker faringeal, laringel dan kanker mulut.(20)

#### **c. Virus**

Human papilloma virus (HPV) adalah virus DNA untai ganda yang ditransmisikan melalui kontak langsung dan memiliki lebih dari 200 serotipe yang dikenal. Banyak yang menyebabkan lesi epitel jinak seperti kutil. Namun subtipe HPV seperti 16, 18, dan 31 telah terbukti mengarah ke perkembangan kanker serviks, anogenital dan kanker orofaringeal.(13) HPV -16 merupakan agen penyebab skuamosa orofaringeal dan oral karsinoma sel (SCC). Gabungan data dari studi yang baru-baru ini (2006-2009) menunjukkan bahwa 55 persen dari 654 SCC orofaringeal kasus adalah HPV-16 positif.(21)

*Human papiloma virus* (HPV) merupakan infeksi menular seksual. HPV 16 menyumbang sebagian besar kasus positif HPV (90% pasien).

Kanker kepala dan leher positif HPV ditemukan pada penderita usia muda dibandingkan dengan negatif HPV. Diduga kuat dihubungkan dengan perilaku seksual.(2)

#### **d. Faktor genetik**

Predisposisi genetik mungkin juga relevan dalam perkembangan kanker. Mungkin ada beberapa hubungan dengan gejala kanker keluarga dan peningkatan risiko untuk HNC. Terdapat urutan perubahan genetik yang terjadi dalam perkembangan dan progresivitas HNC dari lesi praligna menjadi kanker invasif yang jelas. Hilangnya kromosom 9p21 adalah perubahan genetik yang paling umum diamati dalam perubahan menjadi keganasan. Kelainan genetik ini mengarah pada inaktivasi gen p16, yang tampaknya penting dalam regulasi siklus sel. Oleh karena itu, kehilangan kromosom 9p21 ini dapat menyebabkan degenerasi maligna . Sekitar 50% tumor di daerah kepala dan leher mengandung mutasi gen p53 yang terletak di daerah kromosom 17 p13. Kehilangan fungsi p53 tampaknya penting dalam pengembangan kanker invasif dari lesi praligna.(19)

#### **2.1.4 Gambaran Klinis**

Gejala klinis yang timbul berupa suara serak, sakit tenggorokan, sakit lidah, sariawan, otalagia, disfagia dan odinofagia, batuk, pendarahan mulut, stridor. Dimana pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan massa atau ulserasi di rongga mulut atau orofaring, massa leher, kelumpuhan pita suara dan disfungsi menelan.(10)

## 2.1.5 Stadium Klinis

**Tabel 1. Staging kanker kepala dan leher (15)**

Klasifikasi Tumor-Node-Metastasis. (15)

**Table 1. Tumor–Node–Metastasis Classification of Human Papillomavirus (HPV)–Positive and HPV–Negative Oropharyngeal Cancer.\***

Classification	HPV-Positive Oropharyngeal Cancer	HPV-Negative Oropharyngeal Cancer
<b>Tumor</b>		
TX	Primary tumor cannot be assessed	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ
T0	No tumor identified	No tumor identified
T1	Tumor <2 cm in greatest dimension	Tumor <2 cm in greatest dimension
T2	Tumor >2 cm but <4 cm in greatest dimension	Tumor >2 cm but <4 cm in greatest dimension
T3	Tumor >4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis	Tumor >4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
T4	Moderately advanced local disease; tumor invades larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid muscle, hard palate or mandible, or beyond†	
T4a	Moderately advanced local disease; tumor invades larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid muscle, hard palate, or mandible†	
T4b	Very advanced local disease; tumor invades lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases carotid artery	
<b>Node</b>		
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph-node metastases	No regional lymph-node metastases
N1	Metastases to 1 or more ipsilateral lymph nodes, none >6 cm in greatest dimension	Metastasis to a single ipsilateral lymph node, ≤3 cm in greatest dimension, without extranodal extension
N2	Metastases to contralateral or bilateral lymph nodes, none >6 cm in greatest dimension	
N2a	Metastasis to a single ipsilateral node, >3 cm but <6 cm in greatest dimension, without extranodal extension	
N2b	Metastases to multiple ipsilateral lymph nodes, none >6 cm in greatest dimension, without extranodal extension	
N2c	Metastases to bilateral or contralateral lymph nodes, none >6 cm in greatest dimension, without extranodal extension	
N3	Metastases to one or more lymph nodes, >6 cm in greatest dimension	
N3a	Metastasis to a lymph node, >6 cm in greatest dimension, without extranodal extension	
N3b	Metastases to one or more lymph nodes, with clinically overt extranodal extension	
<b>Metastasis</b>		
M0	No distant metastases	No distant metastases
M1	Distant metastases	Distant metastases

**Tabel 2. Staging Kanker Kepala dan Leher (15)**

Table 2. Prognostic Stages According to the TNM Classification.*						
Stage	HPV-Positive Oropharyngeal Cancer			HPV-Negative Oropharyngeal Cancer		
	Tumor	Node	Metastasis	Tumor	Node	Metastasis
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
I	T0, T1, or T2	N0 or N1	M0	T1	N0	M0
II	T0, T1, or T2	N2	M0	T2	N0	M0
	T3	N0, N1, or N2	M0			
III	T0, T1, T2, T3, or T4	N3	M0	T1, T2, or T3	N1	M0
	T4	N0, N1, N2, or N3	M0			
IV	Any T	Any N	M1			
IVA				T4a	N0 or N1	M0
				T1, T2, T3, or T4a	N2	M0
IVB				Any T	N3	M0
				T4b	Any N	M0
IVC				Any T	Any N	M1

### 2.1.6 Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan meliputi pemeriksaan THT lengkap termasuk pemeriksaan rongga mulut, gusi dan mukosa bukal, inspeksi orofaring dengan penekanan lidah dan palpasi leher. Pasien dengan kecurigaan HNC akan menjalani fiberoptic endoskopi transnasal untuk memeriksa faring dan laring. Selain itu dapat dilakukan sitology aspirasi jarum halus (FNAC), endoskopi, 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.(22) Pemeriksaan patologi anatomi dilakukan untuk menentukan informasi jenis tumor.(18)

## 2.1.7 Terapi

### 1. Radiasi

Radioterapi adalah bagian integral dari perawatan primer atau adjuvant dari SCCHN primer. Radioterapi sendiri menghasilkan kontrol tumor yang tinggi dan tingkat penyembuhan untuk glotis tahap awal, pangkal lidah, dan kanker tonsil. Kemajuan dalam pencitraan dan radiasi telah mengubah manajemen terapi SCCHN. Perencanaan CT Scan sering dikombinasikan dengan CT diagnostik, MRI untuk meningkatkan delinesasi tumor dalam tiga dimensi. Terapi radiasi saat ini sudah mengalami kemajuan dalam bentuk radiasi tiga dimensi. Mesin yang dikendalikan oleh komputer digunakan untuk menghasilkan banyak sinar radioterapi dimana intensitasnya dioptimalkan untuk memberikan radiasi dosis tinggi ke volume tertentu, sambil mengurangi dosis, efek toksik pada jaringan non-target yang berdekatan. Hal ini untuk melindungi jaringan sehat dari kerusakan kronis dengan membatasi dosis yang dikirim ke daerah-daerah seperti jaringan saliva.(10)

Terapi radiasi untuk pengobatan SCCHN biasanya diberikan dalam fraksi harian 2 · 0 Gy, 5 hari seminggu, hingga dosis total 70 Gy selama 7 minggu. Skema dosis per fraksi yang lebih tinggi telah dicoba untuk SCCHN laring tahap awal, dengan hasil yang sangat baik (2 · 25 Gy per fraksi) dan tidak ada peningkatan late toxic effects. Gangguan jangka panjang terhadap radioterapi atau keterlambatan dalam memulai



radioterapi pasca operasi berpotensi berbahaya, mungkin karena disebabkan oleh repopulasi sel kanker.(10)

## **2. Kemoterapi**

Peran kemoterapi dalam pengobatan SCCHN telah berkembang dari perawatan paliatif menjadi komponen sentral dari program kuratif untuk SCCHN. Berbagai kelas agen seperti senyawa platinum, antimetabolit, dan taxanes telah menunjukkan aktivitas tunggal terhadap SCCHN. Platinum senyawa cisplatin dianggap sebagai agen standar dalam kombinasi dengan radiasi atau dengan agen lain. Carboplatin dapat ditoleransi dengan baik tetapi kurang aktif daripada cisplatin sebagai komponen rejimen kombinasi, walaupun sifat radiosensitising dari dua agen platinum dapat dibandingkan. Kombinasi berbasis taxane sangat aktif dan telah diuji dalam kemoterapi induksi lokal lanjut SCCHN.(10)

## **3. Pembedahan**

Operasi merupakan standar terapi bagi kanker kepala dan leher tapi kadang kala dibatasi oleh luasnya anatomi tumor dan keinginan untuk mempertahankan organ disekitarnya. Dengan menggunakan teknik pembedahan modern, hasil fungsional jauh lebih baik bagi pasien yang membutuhkan reseksi bedah yang luas.(10)

### **2.2 Penilaian Status Nutrisi dan Status Inflamasi**

Pasien dengan HNC sering datang dengan disfagia, masalah menelan dan rasa sakit di mulut, akibatnya, pasien mengalami kesulitan makan makanan dengan konsistensi normal dan kebutuhan nutrisi harian mereka tidak dapat

terpenuhi. Tumor juga dapat menghasilkan respon metabolik sistemik, yang diinduksi oleh faktor-faktor yang dilepaskan dari tumor atau lingkungan mikronya. Fenomena ini ditandai dengan protein negatif dan keseimbangan energi, dan didefinisikan sebagai kanker kaheksia. Hipermetabolisme telah dilaporkan pada beberapa kelompok pasien kanker, tetapi ini belum jelas untuk HNC. Di samping keluhan-keluhan ini karena beban tumor, diet pasien HNC yang baru didiagnosis sering sudah buruk karena alasan gaya hidup. Perubahan fungsional dan metabolik yang diinduksi oleh tumor dengan HNC sebagian besar berisiko kekurangan gizi. Malnutrisi adalah keadaan subakut atau kronis di mana kombinasi berbagai tingkat kekurangan gizi dan aktivitas inflamasi telah menyebabkan perubahan komposisi tubuh dan penurunan fungsi. Penurunan berat badan adalah salah satu gejala utama malnutrisi.(12) Penurunan berat badan merupakan hasil dari ketidakseimbangan energi. Pengeluaran energi meningkatkan akibat inflamasi dan penurunan asupan makanan akibat anoreksia. Sel kanker membutuhkan energi yang lebih tinggi untuk mendukung proliferasi berlebihan. 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*.(23)

Peradangan sistemik lebih lanjut dapat dipicu oleh sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh tumor. Sitokin proinflamasi ini mengganggu metabolisme karbohidrat, lemak dan protein diseluruh tubuh. Ada banyak bukti yang mendukung peran pensinyalan melalui sitokin misalnya interleukin 1 (IL-1),

IL-6 dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Sitokin dapat mempengaruhi kontrol nafsu makan neuroendokrin, menyebabkan anoreksia. Selain itu sitokin juga dapat menyebabkan pengecilan otot yang menyebabkan kelelahan dan gangguan aktivitas fisik. Hilangnya jaringan adipose yang diatur oleh sitokin, karena peningkatan lipolisis dan lipogenesis yang rusak, menghabiskan depot lemak yang biasanya berfungsi sebagai cadangan energi. Sitokin juga dapat mengubah produksi protein fase akut oleh hati yang dapat menekan jalur clearance obat dan menyebabkan risiko toksisitas agen antikanker.(4)

Sitokin 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. Sitokin proinflamasi bersama dengan PIF menyebabkan *breakdown* otot skeletal melalui mekanisme kompleks I $\kappa$ B kinase (IKK). Kompleks *phosphorylates* dan *degradasi Inhibitor Kappa-B-alpha* (I $\kappa$ B $\alpha$ ) menyebabkan aktivasi faktor *Nuklir Kappa-B* (NF- $\kappa$ 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.(23)

Dari semua pasien kanker, pasien HNC berada pada risiko tertinggi untuk kekurangan gizi. Malnutrisi pretreatment ditemukan pada 19-52% pasien, 56-58 terutama pada pasien dengan tumor rongga mulut dan faring.38-40. Selama terapi, status gizi sering semakin menurun sebagai akibat dari

ketidaknyamanan dan kesulitan makan yang disebabkan oleh toksisitas terkait pengobatan. Proporsi pasien malnutrisi meningkat selama terapi menjadi 34-88%.<sup>(12)</sup>

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.<sup>(23)</sup>

### **2.2.1 Status Gizi**

Skrining nutrisi yang akurat melibatkan variabel gizi tertentu pada saat diagnosis dan selama perawatan pasien. Karena itu, tanggung jawab terhadap prosedur harus distandarisasi dan proses kualitas kontrol harus diverifikasi diantara anggota tim kedokteran yang merawat pasien kanker sejak intervensi gizi awal pada kualitas hidup pasien kanker telah terbukti. Yang paling direkomendasikan untuk skrining adalah SGA (Subjective Global Assesment).<sup>(24)</sup> SGA dilakukan berdasarkan *Detsky et all* dan dimodifikasi oleh *Hasse et all*. Terdiri atas evaluasi nutrisi berupa tinggi badan berat badan saat ini, sebelum sakit dan perubahan berat badan 6 bulan yang lalu; riwayat gizi (nafsu makan, asupan, gejala gastrointestinal); penampilan fisik (penilaian subjektif dari *loss of subcutaneous fat*, edema, wasting dan ascites) dan kondisi tambahan (infeksi, ensefalopati, insufisiensi ginjal dll). Berdasarkan evaluasi ini

penderita diklasifikasikan menjadi tiga kelompok; Status nutrisi diklasifikasikan menjadi Grade A (Gizi Baik), Grade B (Moderate malnutrisi) dan Grade C (Severe malnutrisi).(25)

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.(26)

Setelah pasien kanker diidentifikasi sebagai berisiko kekurangan gizi, maka evaluasi nutrisi lengkap harus dilakukan seperti evaluasi keseimbangan makanan, evaluasi berat badan, perubahan berat badan, indeks massa tubuh (BMI) dan komposisi tubuh. BMI menurun ; resiko tertinggi ditemukan pada pasien dengan penurunan berat badan 15% dan IMT < 20 (kelangsungan hidup rata-rata 4,3 bulan). Evaluasi fungsional (otot rangka, kekebalan tubuh dan kognitif) oleh dynamometer.(24)

### **2.2.2 Status Inflamasi**

Penanda inflamasi telah dipelajari secara konsisten karena mudah diaplikasikan dan potensial sebagai prognostik kanker seperti *Glowgow Prognostic Score* (mGPS) yang dimodifikasi, ratio neutrofil/limfosit (NLR), *Prognostic Nutrition Index* (PNI), *The Inflammatory Nutritional Index* (INI). Penanda dan instrumen inflamasi dapat menjadi alat yang berguna untuk menilai status nutrisi pada penderita kanker, berdasarkan pandangan bahwa penderita kanker berada dalam kondisi inflamasi kronik dan berkontribusi terhadap malnutrisi dan pengembangan kaheksia.(24,27)

## 1. **Ratio Neutrofil/Lymphocyte Index (NLR)**

NLR adalah penanda inflamasi subklinis yang mudah diukur, dapat direproduksi, dan murah. Selain itu, NLR merupakan indikasi dari gangguan imunitas seluler yang terkait dengan peradangan sistemik. Neutrofil dapat bertindak sebagai *tumour-promoting leukocytes*, yang mampu merangsang dan menekan respons imun antitumor tumorigenesis; berpartisipasi dalam kaskade metastasis; adalah efektor angiogenesis; mempromosikan kebocoran sel tumor dan sel endotel ke dalam sirkulasi, oleh karena itu berkontribusi untuk mengubah rute respons inflamasi ke arah yang mempromosikan tumor. Beberapa imunosit, sebagai neutrofil, dapat mensekresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) yang bersirkulasi yang meningkatkan perkembangan tumor, oleh karena itu, peningkatan jumlah neutrofil dapat merangsang angiogenesis tumor dan berkontribusi pada perkembangan penyakit, sehingga mengarah pada korelasi negatif antara kepadatan neutrofil dan kelangsungan hidup pasien.(28)

Sistem imun melindungi inang dari bahaya lingkungan dan juga terlibat dalam perbaikan jaringan. Leukosit memainkan peran penting dalam respon imun. Sistem kekebalan memiliki peran supresif dalam karsinogenesis dan perkembangan tumor. Sistem kekebalan mencegah infeksi oleh mikroorganisme, beberapa di antaranya terkait dengan karsinogenesis. Sel-sel imun dapat mengenali dan membunuh sel-sel tumor. Sel-sel tumor dapat mengatur sistem imun disekitar mereka dan inflamasi di lingkungan mikro untuk memfasilitasi perkembangan tumor. Dengan demikian, sistem kekebalan

memainkan peran ganda dalam perkembangan kanker. Jenis karsinoma sel skuamosa kepala dan leher (HNSCC) disebabkan terutama oleh kebiasaan merokok dan minum alkohol. Karsinogen ini menyebabkan peradangan kronis pada saluran aerodigestif bagian atas, mengakibatkan onkogenesis sel epitel. Inflamasi adalah ciri khas kanker yang mana terbukti berperan penting dalam perkembangan tumor. Jumlah neutrophil yang beredar disirkulasi dianggap sebagai hasil sel tumor melepaskan sitokin, yang merangsang sumsum tulang untuk menghasilkan neutrophil.

NLR telah disarankan sebagai penanda inflamasi sistemik yang sederhana dan dapat diandalkan, mudah diidentifikasi pada pasien kanker dari hitung darah lengkap. Dalam lingkungan mikro tumor, peningkatan konsentrasi neutrofil dapat mendorong pertumbuhan beberapa jenis tumor, sementara penurunan konsentrasi limfosit mungkin menunjukkan lokal yang tidak efektif. Hasil darah tepi rutin tersedia sebagai bagian dari pemeriksaan rutin. Limfosit serum dan konsentrasi neutrofil digunakan untuk menghitung NLR. NLR > 3.0 diklasifikasikan sebagai "tinggi" dan "rendah" untuk NLR <3,0. NLR > 3 memiliki prognosis yang buruk.(29,30)

Penentuan rasio neutrofil-limfosit (NLR) diperoleh dengan persamaan (31,32):

$$\text{NLR} = \frac{\text{Neutrofil (sel mm}^3\text{)}}{\text{Limfosit (sel mm}^3\text{)}}$$

Rasio neutrofil-terhadap-limfosit (NLR) yang tinggi adalah penanda peradangan sistemik dan bersama-sama dengan ratio platelet-limfosit (PLR)

dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk pada tumor. NLR bisa dengan mudah dihitung dari jumlah darah lengkap dengan diferensiasi.(33)

Netrofil memainkan peranan penting dalam perkembangan kanker. Ratio netrofil terhadap limfosit (NLR) adalah parameter sederhana untuk menilai status inflamasi seseorang dengan mudah, digunakan sebagai faktor prognostik yang kuat pada beberapa jenis kanker atau sebagai pananda patologi inflamasi atau infeksi serta komplikasi pasca operasi.(34)

Kanker kepala dan leher ditandai dengan adanya disfungsi sistem imun yang diduga disebabkan oleh produksi sitokin yang berasal dari sel tumor dan sel kompeten imun. Pada penderita kanker, limfopenia adalah pengganti imunitas yang diperantarai oleh sel sedangkan neutofilia merupakan respon terhadap inflamasi sistemik. NLR dianggap sebagai penanda respon imun terhadap berbagai rangsangan stres dan berkorelasi dengan tingkat keparahan dari kemajuan klinik pada pasien di unit perawatan intensif serta bukti yang muncul menunjukkan mungkin memiliki nilai prognostik pada penderita tumor.(35)

Respon imun antikanker sangat bergantung pada limfosit yang didistribusikan pada area tersebut. *Microenvironment* pada kanker dibuat dari berbagai sel termasuk limfosit B dan T non –neoplastik, sel plasma, eosinofil, makrofag, sel mast dan fibroblas. Keberadaan limfosit dalam tumor dikaitkan dengan respon yang lebih baik terhadap kemoterapi dan prognosis yang lebih baik pada pasien kanker. Relevansi klinik dari interaksi antara respon inflamasi netrofil dan limfosit memainkan peranan penting dalam karsinogenesis.



Dengan demikian, NLR dapat mencerminkan keseimbangan antara aktivasi jalur inflamasi dan fungsi imun antitumor. Selain itu peningkatan jumlah neutrofil dapat menjadi konsekuensi dari komponen inflamasi terkait kanker, seperti IL-6, TNF  $\alpha$  dan *granulocyte stimulating factor*. Peningkatan NLR dapat menyebabkan neutrofilia terkait dengan faktor penstimulasi koloni granulosit tumor (GCSF), mempercepat perkembangan tumor dan meningkatkan sitokin plasma dari IL-6 dan TNF  $\alpha$ . Sedangkan limfopenia dikaitkan dengan keparahan penyakit dan pelepasan kekebalan sel-sel tumor dari limfosit yang menginfiltrasi tumor.(28)

Pendekatan seperti yang dijelaskan oleh Templeton et al. telah menghubungkan peningkatan jumlah neutrofil dalam darah dengan peningkatan risiko metastasis di semua subkelompok penyakit dan lokasi tumor. Peningkatan NLR dapat menyebabkan neutrofilia terkait dengan tumor *granulocyte colony-stimulating factor* (GCSF), dapat mempercepat perkembangan tumor dan meningkatkan sitokin plasma IL-6 dan TNF- $\alpha$ ), sedangkan limfopenia dikaitkan dengan keparahan penyakit dan pelepasan kekebalan tumor sel dari limfosit yang menginfiltrasi tumor.(28)

Bukti klinis yang kuat menunjukkan bahwa neutrofil hingga limfosit ratio (NLR) merupakan penanda inflamasi sistemik dan andal memprediksi adanya sarcopenia serta hasil klinis pasien kanker. Proses inflamasi menyebabkan kanker memecahkan protein otot melalui aktivasi ubiquitin proteasomal degradasi dan pengurangan sintesis protein otot.(36)

NLR telah disarankan sebagai penanda peradangan sistemik yang sederhana dan andal, mudah diidentifikasi pada pasien kanker dari hitung darah lengkap. Dalam lingkungan mikro tumor, peningkatan konsentrasi neutrofil dapat meningkatkan pertumbuhan beberapa jenis tumor, sedangkan penurunan konsentrasi limfosit mungkin menunjukkan pengendalian tumor lokal yang tidak efektif. Jadi, peningkatan NLR dapat menunjukkan perkembangan tumor, yang menunjukkan prognosis yang buruk. Selain itu, kanker dapat mempengaruhi kemampuan untuk makan atau penyerapan nutrisi dengan baik dan dapat menyebabkan penurunan berat badan (*Weight Lost*) selama pengobatan. Beberapa penelitian telah mengevaluasi perubahan berat badan dan indeks massa tubuh (BMI) dan telah menyarankan bahwa *Weight Lost* pasca-diagnosis dapat dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih rendah. Selain itu, perubahan yang disebabkan oleh kanker menyebabkan perubahan dalam metabolisme energi protein, memperburuk keadaan pro-inflamasi dan depresi kekebalan. Hal ini dapat mencerminkan hasil seperti penurunan status gizi, yang dapat menyebabkan malnutrisi, penurunan kualitas hidup, peningkatan lama rawat inap dan biaya rumah sakit.(29)

Status gizi merupakan faktor penting bagi pasien kanker. Dalam skenario ini, malnutrisi dikaitkan dengan dampak negatif yang tak terhitung banyaknya, seperti peningkatan waktu rawat inap, penurunan toleransi terhadap pengobatan anti-neoplastik, peningkatan komplikasi dan penurunan kualitas hidup dan kelangsungan hidup. Studi menunjukkan bahwa NLR adalah faktor prognostik independen dalam kanker dan dikaitkan dengan kekambuhan

penyakit dengan status gizi. NLR dapat bermanfaat untuk diagnosis malnutrisi pada pasien kanker, karena hubungannya dengan peradangan dan penekanan kekebalan, kondisi yang secara langsung mempengaruhi malnutrisi.(31)

## 2. *Prognostic-Nutritional Index (PNI)*

PNI dihitung dari jumlah limfosit dan kadar albumin serum. Albumin serum dikonfirmasi terkait dengan peradangan sistemik melalui tingginya level sitokin proinflamasi dan *growth factors*. Albumin dapat membantu menstabilkan pertumbuhan sel dan replikasi DNA, melindungi berbagai perubahan biokimia, dan mempertahankan homeostasis hormon seks dan level kalsium, sehingga menunjukkan efek antikanker. Secara *in vitro*, proliferasi atau pertumbuhan sel kanker dapat dimodulasi oleh konsentrasi albumin yang tinggi. Selain itu, malnutrisi dan cachexia sebagian dapat dicerminkan oleh hipoalbuminemia, dan kadar albumin yang rendah dapat melemahkan sejumlah mekanisme pertahanan manusia, termasuk *anatomic barriers*, imunitas seluler dan humoral, serta fungsi fagosit, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Malnutrisi dan peradangan dapat menekan sintesis albumin pada stadium lanjut pada pasien kanker. Gupta et al merangkum 29 penelitian dan mengungkapkan bahwa kadar albumin serum pretreatment yang lebih rendah dikaitkan dengan hasil yang buruk pada pasien kanker.

Status gizi buruk dikaitkan dengan perkembangan dan penyakit lanjut pada pasien dengan kanker. *Prognostic-Nutritional Index (PNI)* dapat mewakili metode sederhana untuk menilai status imunonutrisi inang. Studi ini

dirancang untuk menyelidiki nilai prognostik PNI untuk distant metastasis-free survival (DMFS) pada pasien dengan karsinoma nasofaring (NPC).(37)

*Prognostic-Nutritional Index* (PNI) dapat dengan mudah dihitung menggunakan tingkat albumin serum dan jumlah limfosit darah perifer. PNI awalnya digunakan untuk mengevaluasi risiko komplikasi dan kematian pasca operasi pada operasi saluran cerna dan telah menjadi parameter prognostik yang kuat untuk berbagai jenis kanker.(7) Perhitungan PNI dengan menggunakan rumus :  $10 \times \text{serum albumin (g/dl)} + 0.005 \times \text{total limfosit (mm}^3\text{)}$ . Dengan nilai  $<40$  dikategorikan prognosis buruk. (27,38)

Kadar PNI yang rendah menunjukkan prognosis yang buruk untuk kanker mulut karena sitokin inflamasi IL-6 dan IL-8 meningkatkan jumlah neutrofil dan menurunkan jumlah limfosit selain meningkatkan proteolysis. Dengan demikian, PNI rendah dianggap sebagai indikator tingkat sitokin inflamasi yang tinggi. Kadar albumin serum, yang merupakan komponen utama protein plasma, dapat mencerminkan status gizi, sedangkan limfosit, yang dapat mengeliminasi sel kanker dan merupakan komponen penting dari sistem kekebalan, dapat mencerminkan keadaan imunologis. Dengan demikian, PNI mencerminkan keadaan nutrisi dan imunologis pejamu dan dapat menunjukkan prognosis pada pasien kanker. PNI yang rendah telah dilaporkan terkait dengan prognosis tumor yang lebih buruk (peningkatan kedalaman tumor, metastasis kelenjar getah bening, staging TNM yang buruk), dan penyebaran hematik dan limfatik yang luas.(39)

Patofisiologi respon nutrisi dan inflamasi yang mempengaruhi kelangsungan hidup adalah rumit. Telah diketahui dengan baik bahwa malnutrisi biasanya menyebabkan disfungsi imun, perubahan respon inflamasi, dan penundaan proses penyembuhan luka. Sonpavde dkk. baru-baru ini membuktikan bahwa albumin, yang mencerminkan status nutrisi, divalidasi secara eksternal sebagai faktor prognostik untuk kelangsungan hidup secara keseluruhan pada pasien dengan karsinoma urothelial lanjut yang menerima kemoterapi sistemik. Lebih lanjut, beberapa penelitian juga mengkonfirmasi hubungan antara hasil klinis inflamasi sistemik pada pasien dengan berbagai jenis kanker. Sebuah tinjauan komprehensif baru-baru ini mengusulkan bahwa peradangan terkait kanker adalah ciri ketujuh kanker. Peradangan dapat menyebabkan perubahan lingkungan mikro kanker dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah yang mendukung perkembangan kanker. Salah satu sinyal inflamasi ini adalah versikan komponen matriks ekstraseluler, yang mengarah pada aktivasi makrofag dan produksi sitokin TNF- $\alpha$  yang mempromosikan metastasis. Sementara itu, jumlah limfosit yang rendah dikaitkan dengan gangguan imunitas yang diperantarai sel inang karena limfosit memiliki peran penting dalam kematian sel sitotoksik dan produksi sitokin yang menghambat proliferasi dan aktivitas metastasis sel tumor. Secara bersama-sama, respon inflamasi baik nutrisi dan sistemik sangat penting dalam perkembangan kanker dan metastasis, dan juga penting dalam memperkirakan prognosis pasien.(40)

Tingkat PNI yang rendah telah terbukti menjadi prediktor kelangsungan hidup yang buruk.