

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS *NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO* (NLR)  
TERHADAP STATUS GIZI, LAMA RAWAT DAN LUARAN  
KLINIS PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL**

**NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO (NLR) OF COLORECTAL  
CANCER ANALYSIS OF NUTRITIONAL STATUS, LENGTH OF STAY  
AND CLINICAL OUTCOMES**

**SALMAWATI MARYATI**



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

**ANALISIS NEUTROPHIL *TO LYMPHOCYTE RATIO* (NLR)  
TERHADAP STATUS GIZI, LAMA RAWAT DAN LUARAN  
KLINIS PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL**

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk mencapai Gelas Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik  
Pendidikan Dokter Spesialis

**Salmawati Maryati**

**Kepada**

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

**2021**

## LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

### ANALISIS *NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO (NLR)* TERHADAP STATUS GIZI, LAMA RAWAT DAN LUARAN KLINIS PADA PASIEN KANKER KOLOREKTAL

Disusun dan diajukan oleh:

Salmawati Maryati

Nomor Pokok : C175171006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk  
dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program  
Studi Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 7 Oktober 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Prof. DR. Dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K)  
Nip. 196005041986012002

Pembimbing Pendamping

dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK  
Nip. 197607042002121003

Ketua Program Studi,

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



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

## PERNYATAAN KEASLIAN TUGAS AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Salmawati Maryati  
Nomor Induk Mahasiswa : C175171006  
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan 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,



Salmawati Maryati

## **PRAKATA**

### **Bismillahirrahmanirrohim**

### **Assalamualaikum Warohmatullahi Wa barokatuh**

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 dosen penilai dan pembimbing statistik untuk semua masukan dan bimbingan selama proses penyelesaian karya akhir ini.
2. 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 nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, M.Ph, Sp.GK (K) sebagai sekretaris komisi penasehat 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 ketua komisi penasihat yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.

5. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai dosen pembimbing akademik dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat, dan motivasi selama masa pendidikan.
6. Keluarga besar H. Muhammad Langka, Ibu Mertua tercinta, Suami Bapak Abdul Asis dan anak- anak tercinta Muhammad Zalcafa Putra Azzam dan Tiara Ghassani Putri Azzam, atas limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan
7. Teman seangkatan Juli 2017, atas kebersamaan, dukungan, bantuan dan doa yang kebersamai kita selama pendidikan, menjadikan keluarga kedua di Makassar.
8. Rekan peneliti dr. Silvia atas dukungan dan bantuannya selama proses penelitian.
9. 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,

Salmawati Maryati

## ABSTRAK

**Pengantar:** Kanker kolorektal (CRC) adalah kanker paling umum ketiga dan penyebab utama keempat kematian terkait kanker di seluruh dunia. CRC berisiko tinggi terjadi malnutrisi. Pencegahan gizi buruk melalui deteksi dini penting dilakukan untuk mengurangi prevalensi gizi buruk, kematian, dan biaya pengobatan. Manajemen CRC yang memadai membutuhkan pengetahuan mendalam tentang peran yang dimainkan oleh faktor klinis yang terlibat dalam patogenesis penyakit dan dapat membantu mengidentifikasi biomarker untuk menentukan prognosis. Beberapa biomarker telah diselidiki dan studi di bidang ini telah melaporkan bahwa perkembangan tumor dan prognosis kanker dapat ditentukan tidak hanya oleh karakteristik tumor tetapi juga oleh status gizi dan imunologi. Rasio neutrofil-limfosit (NLR) sering digunakan sebagai metode skrining awal karena berkorelasi dengan kelangsungan hidup yang lebih buruk di CRC. Rasio neutrofil-limfosit (NLR) dan status gizi dapat memberikan nilai prognostik pada kanker kolorektal (CRC).

**Tujuan:** Mengevaluasi hubungan antara status gizi, lama rawat inap (LOS), dan luaran klinis terhadap NLR pada pasien KKR di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Indonesia.

**Metode:** Data klinis dari 106 subjek dikumpulkan dari rekam medis rumah sakit dengan metode studi potong lintang antara Mei – Juni 2021. Status gizi dinilai dengan metode Subjective Global Assessment (SGA). NLR tinggi memiliki nilai  $>3$ , dan NLR rendah  $\leq 3$ . Kami mengevaluasi status gizi berdasarkan penilaian global subjektif (SGA), kami menilai respons inflamasi dan hubungan lama perawatan dan hasil klinis berdasarkan rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR). Data dianalisis menggunakan SPSS versi 25.0

**Hasil:** Pasien yang meninggal memiliki nilai NLR yang lebih tinggi secara signifikan ( $16,68 \pm 14,06$  vs  $10,74 \pm 12,2$ ,  $p < 0,05$ ), nilai limfosit yang lebih tinggi ( $7,01 \pm 9,47$  vs  $2,26 \pm 3,66$  sel/ $\text{mm}^3$ ), dan usia yang lebih tua ( $57,3 \pm 12,6$  vs  $52,97 \pm 10,14$  tahun). Nilai NLR tidak berhubungan dengan status gizi ( $p > 0,05$ ) dan LOS ( $p > 0,05$ ). SGA merupakan variabel independen terkuat yang dapat mempengaruhi luaran klinis ( $B = 0,812$ ,  $p > 0,05$ , OR (95% CI) =  $2,253$  ( $0,944 - 5,377$ )).

**Kesimpulan:** Nilai NLR dapat digunakan untuk memprediksi hasil klinis pada pasien dengan CRC.

**Kata kunci:** kanker kolorektal, terapi nutrisi, outcome, status gizi, rasio neutrofil terhadap limfosit

## ABSTRACT

**Introduction:** Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and fourth leading cause of cancer-related death worldwide. CRC are at a very high risk of becoming malnourished. Preventing malnutrition through early detection is important to reduce prevalence of malnutrition, mortality, and cost of treatment. The adequate management of CRC requires a deep knowledge of the role played by the clinical factors involved in the disease pathogenesis and can help to identify prognosis biomarkers. Some biomarkers have been investigated and studies in this field have reported that tumor progression and cancer prognosis can be determined not only by tumor characteristics but also by nutritional and immunological status. The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is often used as an early screening method as it is correlated with poorer survival in CRC. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and nutritional status may provide a prognostic value in colorectal cancer (CRC).

**Aims:** To evaluate the relationship between nutritional status, length of stay (LOS), and clinical outcomes to NLR in patients with CRC in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia.

**Method:** clinical data of 106 subjects were collected from hospital's medical record in a cross-sectional study method between May – June 2021. Nutritional status was graded with *Subjective Global Assessment* (SGA) method. High NLR has a value  $>3$ , and low NLR  $\leq 3$ . We evaluated the nutritional status based on subjective global assessment (SGA), we assessed the inflammatory response and relationship length of stay and clinical outcomes based on neutrophil to lymphocyte ratio (NLR). Data were analysed using SPSS version 25.0

**Results:** Deceased patients had significantly higher NLR value ( $16.68 \pm 14.06$  vs  $10.74 \pm 12.2$ ,  $p < 0.05$ ), higher lymphocyte value ( $7.01 \pm 9.47$  vs  $2.26 \pm 3.66$  cells/mm<sup>3</sup>), and older age ( $57.3 \pm 12.6$  vs  $52.97 \pm 10.14$  years old). NLR value are not associated with nutritional status ( $p > 0.05$ ) and LOS ( $p > 0.05$ ). SGA is the strongest independent variable that could influence clinical outcome ( $B = 0.812$ ,  $p > 0.05$ , OR (95% CI) = 2.253 (0.944 – 5.377)).

**Conclusion:** NLR value could be used to predict clinical outcomes in patients with CRC.

**Keywords:** *colorectal cancer, nutrition therapy, outcome, nutritional status, neutrophil to lymphocyte ratio*

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
Daftar Gambar .....	xii
Daftar Tabel .....	xiii
Daftar Singkatan .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Kajian Masalah .....	3
1.3 Rumusan Masalah .....	3
1.4 Tujuan Penelitian .....	4
1.4.1 Tujuan Umum .....	4
1.4.2 Tujuan Khusus .....	4
1.5 Hipotesis Penelitian.....	4
1.6 Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Kanker kolorektal.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi.....	7
2.1.3 Faktor Resiko .....	8
2.1.4 Patogenesis kanker kolorektal.....	11
2.1.5 Gejala Klinis.....	12
2.1.6 Stadium Klinis.....	13
2.1.7 Diagnosa.....	15
2.1.8 Terapi .....	15
2.1.9 Prognosis .....	17
2.2 Malnutrisi pada kanker kolorektal .....	18
2.3 <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i> (NLR) pada Kanker kolorektal.....	20

2.3.1 NLR dan Status Gizi .....	22
2.3.2 NLR dan lama rawat .....	23
2.3.3 NLR dan Luaran Klinis .....	24
<b>BAB III KERANGKA PENELITIAN .....</b>	<b>25</b>
3.1 Kerangka Teori.....	25
3.2 Kerangka Konsep.....	26
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
4.1 Desain penelitian.....	27
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	27
4.3 Populasi dan Sampel .....	27
4.3.1 Populasi .....	27
4.3.2 Sampel.....	27
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	28
4.4.1 Kriteria inklusi .....	28
4.4.2 Kriteria Eklusi.....	28
4.5 Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	28
4.6 Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data.....	29
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi.....	29
4.7.1 Identifikasi Variabel.....	29
4.7.2 Klasifikasi Variabel.....	30
4.8 Definisi Operasional.....	30
4.9 Alur Penelitian .....	33
4.10 Pengolahan dan Analisis Data.....	33
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>35</b>
5.1 Gambaran Umum Sampel Penelitian.....	35
5.2 Karakteristik Subjek Penelitian.....	36
5.3 Hubungan NLR dengan Status gizi, lama rawat dan luaran klinis pada pasien kanker kolorektal .....	39
5.4 Perbandingan antara Luaran klinis pada kanker kolorektal .....	44
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>47</b>
6.1 Gambaran pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo...47	47
6.2 Hubungan antara NLR dengan status gizi, lama rawat dan luaran klinis .....	50
6.2.1 Hubungan NLR dan status gizi .....	50
6.2.2 Hubungan NLR dengan lama rawat .....	52
6.2.3 Hubungan NLR dengan luaran klinis.....	54

6.3 Keterbatasan Peneliti .....	57
BAB VII PENUTUP.....	58
7.1 Ringkasan.....	58
7.2 Kesimpulan.....	58
7.3Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA .....	59
LAMPIRAN	

## Daftar Gambar

Gambar 1. Anatomi kolon-rektum .....	6
Gambar 2. Insiden dan Mortalitas Kanker kolorektal .....	8
Gambar 3. Faktor Resiko Kanker Kolorektal. ....	11
Gambar 4. Jalur Perkembangan Kanker Kolorektal. ....	12
Gambar 5. Kerangka Teori.....	25
Gambar 6. Kerangka Konsep Penelitian .....	26
Gambar 7. Alur Penelitian.....	33
Gambar 8. Alur Pengambilan Sampel Penelitian.....	35
Gambar 9. Kurva probabilitas survival Kaplan -meier terhadap lama rawat berdasarkan NLR rendah dan NLR tinggi.....	43

## Daftar Tabel

Tabel 1. Staging Kanker kolorektal .....	14
Tabel 2. Staging TNM kanker kolorektral berdasarkan American Joint Commitee Cancer .....	14
Tabel 3. Staging TNM kanker kolorektral berdasarkan American Joint Commitee Cancer .....	15
Tabel 4 Pengobatan berbagai tahapan CRC.....	17
Tabel 5. Distribusi frekuensi karakteristik sampel penelitian .....	37
Tabel 6. Status gizi, lama rawat dan luaran klinis pada pasien kanker kolorektal berdasarkan NLR.....	40
Tabel 7. Hubungan variabel dengan Status gizi.....	42
Tabel 8. Perbandingan luaran klinis survive dan meninggal .....	44
Tabel 9. Uji regresi logistic faktor yang mempengaruhi survivabilitas .....	46

## Daftar Singkatan

Singkatan	Keterangan
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BB	<i>Berat badan</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CEA	<i>Carcinoembryonic antigen</i>
CRC	<i>Colorectal cancer</i>
CRP	<i>C- Reaktif Protein</i>
CT -Scan	<i>Computer Tomography Scan</i>
FAP	<i>Familial Adenomatous Polyposis</i>
FMI	<i>Fat Mass Index</i>
HNPCC	<i>Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer</i>
IGF-1	<i>Insulin Growth Factor-1</i>
IMT	indeks massa tubuh
KKR	Kanker kolorektal
LOS	<i>Length of Stay</i>
MAC	<i>Mild Arm Circumference</i>
MAP	<i>MUTYH- associated Polyposis</i>
MMR	<i>mismatch Repair</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NLR	<i>Neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
SGA	<i>Subjective Global Assesment</i>
SCC	<i>Squamous Cell Carcinoma</i>

TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
WL	<i>Weight Loss</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Kanker kolorektal adalah suatu keganasan dari sel epitel kolon dan rectum. Berdasarkan *American Cancer Society*, kanker kolorektal menempati urutan ke-3 dalam hal insiden tetapi kedua dalam hal mortalitas. Lebih dari 1,8 juta kasus kanker kolorektal baru dan 881.000 kematian diperkirakan terjadi pada tahun 2018, terhitung sekitar 1 dari 10 kasus kanker dan kematian. Insiden kanker kolorektal (KKR) diperkirakan akan meningkat sebesar 80% pada tahun 2035.<sup>1,2,3</sup>

Menurut data GLOBOCAN 2018, kanker usus besar adalah kanker dengan insiden terbanyak keempat di dunia, sedangkan kanker dubur adalah yang paling sering ke delapan. Bersama-sama, KKR adalah bentuk kanker yang paling sering didiagnosis. Di Indonesia, kejadian kanker kolorektal sekitar 15.985 pada pria dan 11.787 pada wanita; dengan mortalitas sekitar 10,2% pada pria dan 8,5% pada wanita.<sup>4</sup>

Pasien dengan kanker beresiko sangat tinggi untuk kekurangan gizi karena penyakit itu sendiri dan pengobatan yang mengancam status gizi mereka. Malnutrisi dapat mempengaruhi hingga 85% pasien kanker dan khususnya 30-60% pada kanker kolorektal.<sup>5</sup>

Malnutrisi dan penurunan berat badan merupakan masalah yang sangat sering terjadi pada pasien kanker yang mempengaruhi prognosis, lama rawat inap, biaya perawatan, kualitas hidup dan kelangsungan hidup. Prevalensi malnutrisi bervariasi di antara jenis dan lokasi tumor dan stadium kanker.<sup>6</sup>

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.<sup>7</sup>

Respon inflamasi memainkan peran yang menentukan dalam perkembangan tumor, pengawasan imun dan respon terhadap terapi. 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.<sup>8</sup>

Rasio neutrofil-limfosit (NLR) yang mencerminkan respons imun umum terhadap berbagai rangsangan stres telah terbukti menjadi penanda terkait prognosis, peningkatannya berkorelasi dengan kelangsungan hidup yang buruk di berbagai keganasan kanker kolorektal.<sup>9</sup>

*Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) adalah cara yang paling umum digunakan karena dapat diakses dengan mudah. *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) yang tinggi, sebagai indeks peradangan sebagai prediktor untuk prognosis buruk berbagai jenis kanker.<sup>8</sup>

Di Indonesia sampai saat ini belum banyak penelitian atau publikasi data yang menunjukkan hubungan antara level *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan status gizi, lama rawat dan luaran klinis pasien kanker kolorektal, khususnya di Makassar RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, maka kami akan melakukan penelitian

lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi hubungan antara level *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan status gizi, lama rawat dan luaran klinis pasien kanker kolorektal.

## **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. Apakah ada hubungan antara level NLR dengan status gizi pasien kanker kolorektal?
2. Apakah ada hubungan antara NLR dengan lama rawat pada pasien kanker kolorektal?
3. Apakah ada hubungan antara NLR dengan luaran klinis pada pasien kanker kolorektal?

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan antara level *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan status gizi, lama rawat dan luaran klinis pada pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Menentukan level/derajat status gizi, lama rawat, luaran klinis pada pasien kanker kolorektal
2. Membandingkan antara level NLR dengan level/derajat status gizi pada pasien kanker kolorektal
3. Membandingkan NLR dengan lama rawat pada pasien kanker kolorektal
4. Membandingkan NLR dengan Luaran Klinis pada pasien kanker kolorektal

## **1.5 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis dari penelitian yang dilakukan adalah:

Ada hubungan antara NLR dengan derajat status gizi, lama rawat dan luaran klinis pada pasien kanker kolorektal

## **1.6 Manfaat Penelitian**

- **Untuk Pengembangan Ilmu pengetahuan**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan ilmu pengetahuan tentang hubungan antara level *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan status gizi, lama rawat dan luaran klinis pada pasien kanker kolorektal

- **Untuk Aplikasi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat diterapkan pada pasien kanker kolorektal untuk mencegah malnutrisi atau prognosis menjadi lebih baik

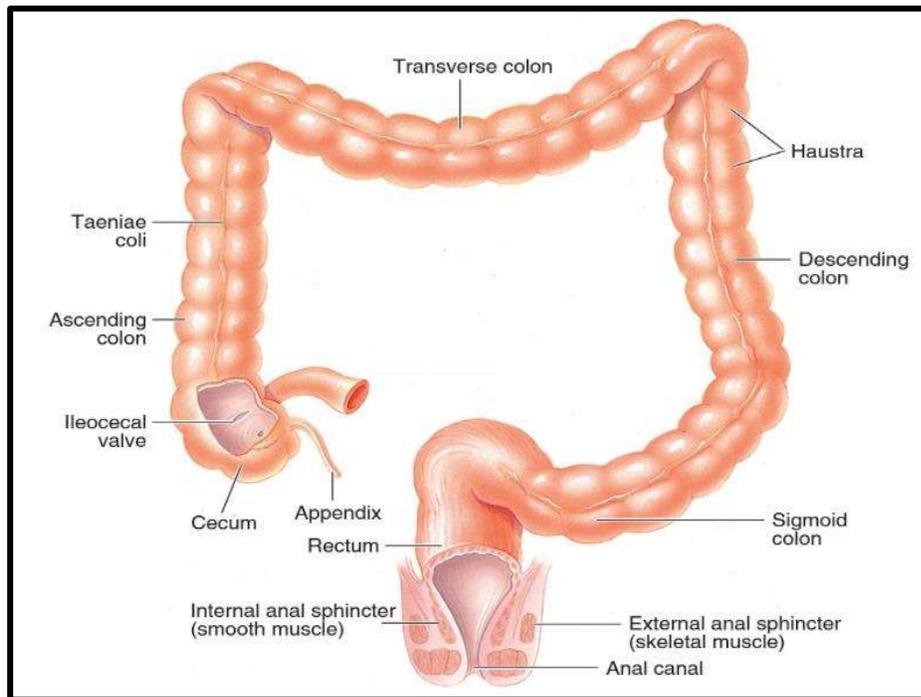
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kanker kolorektal

##### 2.1.1 Definisi

Kanker kolorektal adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan/atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus).<sup>10</sup> Pertumbuhan sel yang abnormal di dalam lapisan usus halus dan rectum disebut juga dengan polip yang kemudian dapat berubah menjadi kanker.<sup>11,12</sup>



*Gambar 1. Anatomi kolon-rektum*

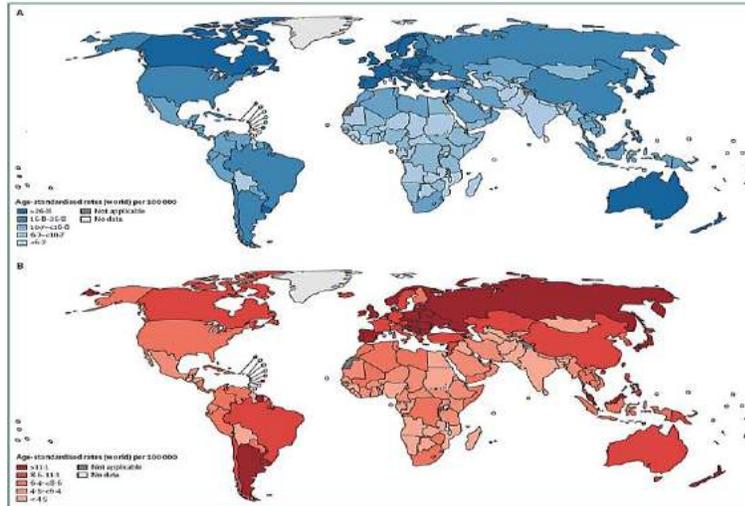
### **2.1.2 Epidemiologi**

Kanker kolorektal adalah penyebab utama *morbiditas* dan *mortalitas* di seluruh dunia, yakni kanker terbanyak ketiga dan penyebab kematian terbanyak keempat di dunia.<sup>13</sup> Sekitar 41% dari semua kanker kolorektal terjadi di kolon proksimal, sekitar 22% di kolon distal dan 28% di rectum.<sup>11</sup>

Kanker kolorektal merupakan kanker terbanyak kedua pada perempuan dan ketiga pada pria. Pada wanita, insidens dan mortalitas kanker kolorektal 25% lebih rendah dibandingkan pada laki-laki.<sup>13,12</sup>

Insiden dan mortalitas kanker kolorektal bervariasi pada setiap negara secara geografik. Hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor terutama faktor sosial-ekonomi, dimana status sosial-ekonomi yang rendah berhubungan dengan peningkatan resiko kanker kolorektal seperti pada negara berkembang.<sup>13, 12</sup>

Diperkirakan insiden kanker kolorektal di seluruh dunia akan meningkat menjadi 2-5 juta kasus baru pada tahun 2035. Stabilisasi dan penurunan cenderung terlihat tinggi hanya pada negara maju. Hal ini terutama dikaitkan dengan program skrining nasional dan peningkatan penggunaan kolonoskopi secara umum, meskipun perubahan gaya hidup dan pola makan juga dapat berkontribusi.<sup>12</sup>



**Gambar 2. Insiden dan Mortalitas Kanker kolorektal<sup>12</sup>**

### 2.1.3 Faktor Resiko

Faktor usia, genetik dan lingkungan berperan utama pada kanker kolorektal. Dalam studi epidemiologis, jenis kelamin pria dan pertambahan usia secara konsisten menunjukkan hubungan yang kuat dengan insiden penyakit. Sedangkan riwayat keluarga dan lingkungan berperan dalam perkembangan kanker kolorektal. Riwayat keluarga yang positif berperan sekitar 10-20% pada kanker kolorektal.<sup>11,12</sup>

Faktor genetik yang paling sering berperan adalah *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) dan *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP). HNPCC disebut juga sindrom Lynch, dapat meningkatkan penyebab dari kanker kolorektal. Orang dengan HNPCC cenderung beresiko terkena kanker kolorektal sebelum usia 50 tahun. HNPCC adalah akibat dari instabilitas mikrosatelit dimana mutasi pada gen MMR (*mismatch Repair*) yang berfungsi memperbaiki gangguan replikasi DNA dan berakibat pada pembentukan kanker.<sup>12</sup>

Kanker kolorektal hereditas terbagi atas sindrom non-polyposis (sindrom Lynch) dan polyposis (*Familial Adenomatous Polyposis* (FAP) dan *MUTYH-associated Polyposis* (MAP)). Sindrom Lynch dan Familial Adenomatous Polyposis berkontribusi terhadap sebagian besar kanker kolorektal hereditas tetapi hanya sekitar 5% dari seluruh insiden kanker kolorektal.<sup>11,12</sup>

Beberapa faktor gaya hidup yang dapat dimodifikasi dan meningkatkan risiko kanker kolorektal adalah merokok, konsumsi alkohol yang berlebihan (>50 g/hari), peningkatan berat badan (20-30% tiap peningkatan 5 kg/m<sup>2</sup> pada pria dan ~10% tiap peningkatan 5 kg/m<sup>2</sup> pada wanita), dan konsumsi daging merah dan olahan. Selain itu, pada penelitian mikrobiota kolon menunjukkan bahwa infeksi spesies bakteri tertentu, seperti *Fusobacterium nucleatum* dan *Bacteroides fragilis*, dapat meningkatkan risiko kanker kolorektal.<sup>11,12</sup>

Faktor yang dapat menurunkan risiko kanker kolorektal adalah aktivitas fisik teratur, diet kaya buah-buahan dan sayuran, diet tinggi serat, diet kaya asam folat, kalsium, susu, vitamin D, vitamin B6, magnesium, konsumsi ikan, dan bawang putih.<sup>11</sup>

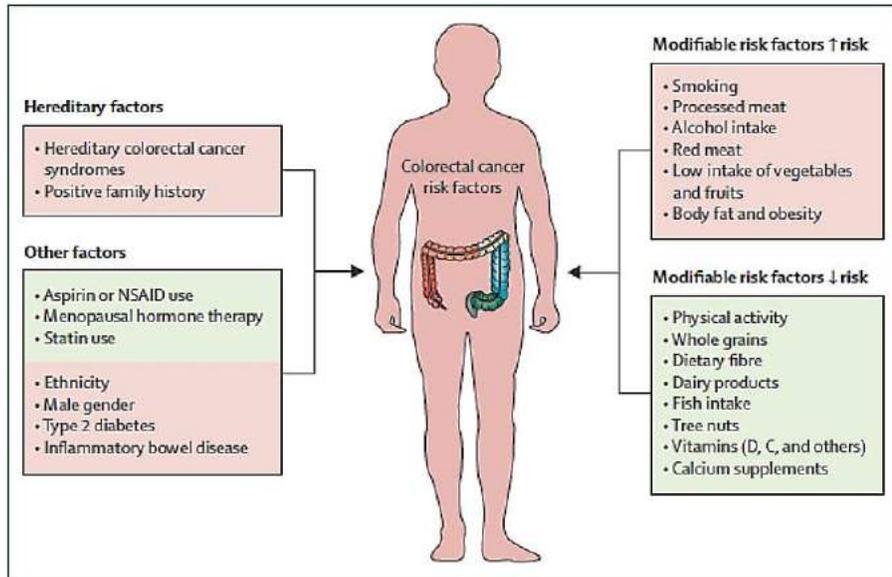
Masih terdapat kontroversi hasil penelitian epidemiologi, eksperimen pada binatang dan penelitian klinik hubungan antara diet tinggi lemak, protein, kalori, dan daging (baik daging putih maupun merah) dengan peningkatan insiden karsinoma kolorektal. Disatu kelompok menunjukkan bahwa faktor tersebut berperan secara bermakna, sementara di kelompok lainnya tidak menunjukkan peran yang bermakna. Akan tetapi yang jelas faktor – faktor tersebut tidak ada yang berefek protektif.

Obesitas merupakan salah satu faktor penting terjadinya resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Diet yang tinggi gula dan rendah serat, selalu dikaitkan dengan

kanker kolorektal dan juga menyebabkan hyperinsulinemia. Peningkatan insulin darah menyebabkan turunnya *Insulin Growth Factor Binding Protein 1*, yang nantinya akan meningkatkan *Insulin Growth Factor-1* (IGF-1). IGF-1 mempunyai efek prokarsinogen, yang secara bersamaan mengurangi kematian sel dan meningkatkan pertumbuhan sel. IGF -1 diketahui terlibat dalam perkembangan, progresi, dan potensi metastatic dari kanker kolon. Insulin sendiri dapat menstimulasi pertumbuhan sel kanker. <sup>11</sup>

Lebih dari 20 penelitian, mencakup lebih dari 3000 kasus secara konsisten mendukung bahwa terdapat hubungan yang positif antara obesitas dan kejadian karsinoma kolorektal. Salah satu meta analisis dari penelitian kohort dan kasus kelola menunjukkan kenaikan resiko 15% karsinoma kolon pada orang yang overweight (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) dibanding berat badan normal (BMI 18.5 – 25 kg/m<sup>2</sup>) dan resiko meningkat menjadi 33% pada obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) dibanding berat badan normal. <sup>11</sup>

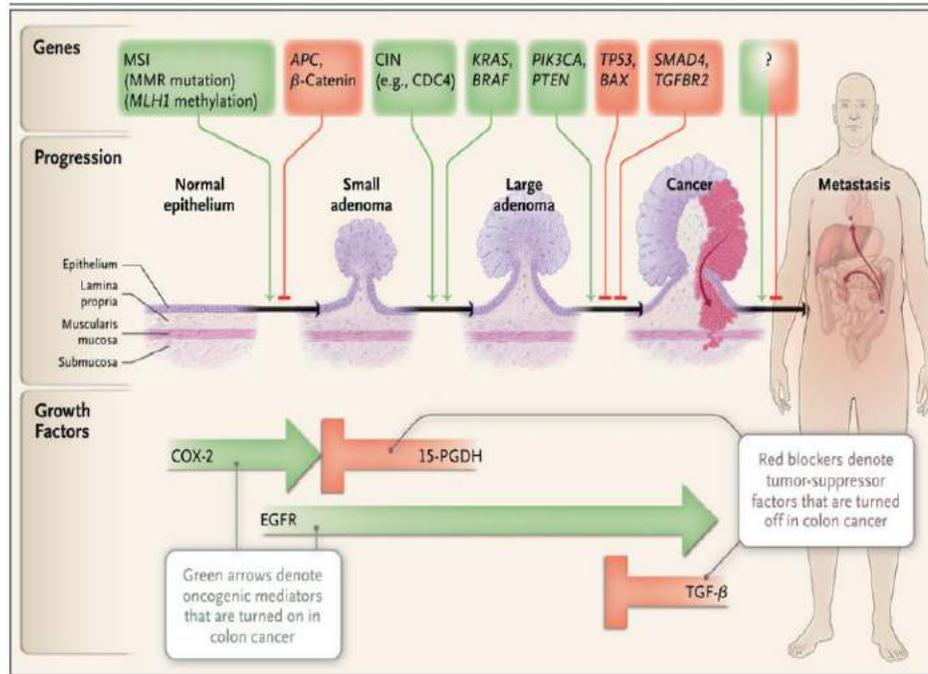
Banyak studi telah membuktikan bahwa merokok tobako dapat menyebabkan kolorektal. Hubungan antara merokok dan kanker lebih kuat pada kanker rektum dibandingkan dengan kanker kolon. Konsumsi alkohol secara sedang dapat meningkatkan risiko karsinoma kolorektal. Individu dengan rata-rata 2-4 porsi alkohol per hari selama hidupnya, mempunyai 23% risiko lebih tinggi karsinoma kolorektal dibandingkan dengan individu yang mengkonsumsi kurang dari satu porsi alkohol per hari <sup>13</sup>



**Gambar 3. Faktor Resiko Kanker Kolorektal.** <sup>12</sup>

#### 2.1.4 Patogenesis kanker kolorektal

Dalam perkembangan kanker usus besar, perubahan genetik menargetkan gen yang diidentifikasi di bagian atas diagram. Jalur ketidakstabilan mikrosatelit (MSI) dimulai oleh mutasi gen *mismatch-repair* (MMR) atau oleh metilasi MLH1 yang menyimpang dan selanjutnya dikaitkan dengan mutase hilir pada TGFBR2 dan BAX. Metilasi MLH1 menyimpang dan BRAF mutasi masing-masing terkait dengan jalur *serratedadenoma*. Tanda tanya menunjukkan bahwa perubahan genetik atau epigenetik khusus untuk perkembangan metastasis belum teridentifikasi. Jalur faktor pertumbuhan utama yang diubah selama neoplasia usus besar ditampilkan di bagian bawah diagram. CIN menunjukkan ketidakstabilan kromosom, reseptor faktor pertumbuhan epidermal EGFR, 15-PGDH 15-prostaglandin dehydrogenase dan faktor pertumbuhan transformasi TGF-  $\beta$ .<sup>14</sup>



**Gambar 4. Jalur Perkembangan Kanker Kolorektal.**

### 2.1.5 Gejala Klinis

Gejala yang umum dan jelas pada kanker kolorektal tahap lanjut sedangkan gejala yang tidak umum dan kurang jelas pada tahap awal kanker. Gejala umum berupa nyeri perut (44%), perubahan pola buang air besar akut (diare atau konstipasi) (43%), hematokezia atau melena (40%), malaise (20%) dan penurunan berat badan (6%). Gejala yang kurang umum termasuk mual dan muntah, malaise, anoreksia dan perut kembung.<sup>12,15</sup>

Gejala kanker kolorektal tergantung pada lokasi, ukuran tumor, dan adanya metastasis. Kanker pada kolon kiri lebih sering menyebabkan obstruksi parsial atau lengkap dibandingkan pada kolon kanan karena lumen kolon kiri lebih kecil dan cenderung mengandung tinja yang terbentuk lebih baik karena reabsorpsi air dalam usus proksimal. Kanker eksofitik dan besar juga lebih cenderung mengobstruksi lumen

kolon. Obstruksi parsial menghasilkan konstipasi, mual, perut kembung dan nyeri perut serta kadang-kadang menyebabkan diare intermiten. Kanker pada kolon distal menyebabkan hematokezia sedangkan pada kolon proksimal menyebabkan melena. Pendarahan dari kanker proksimal cenderung bersifat *occult* sehingga pasien mengalami anemia defisiensi besi tanpa adanya perdarahan jelas. Anemia dapat menghasilkan kelemahan, kelelahan, dispnea atau jantung berdebar. Kanker pada tahap lanjut, terutama ketika metastasis, dapat menyebabkan *cancer cachexia* yang ditandai dengan penurunan berat badan, anoreksia, kelemahan otot dan perasaan kesehatan yang buruk.<sup>15</sup>

#### **2.1.6 Stadium Klinis**

Sejauh mana kanker kolorektal telah menyebar dibagi menjadi beberapa stadium (tingkatan). Penentuan stadium sangat penting dalam menentukan pilihan pengobatan. Menurut (National Cancer Institute, 2006) klasifikasi stadium kanker kolorektal didefinisikan sebagai berikut:<sup>16</sup>

- a. Stadium 0 (Carsinoma in Situ): kanker hanya pada lapisan terdalam dari kolon dan rektum.
- b. Stadium I: sel kanker telah tumbuh pada dinding dalam kolon atau rektum tetapi belum menembus ke luar dinding.
- c. Stadium II: sel kanker telah menyebar ke dalam lapisan otot kolon atau rektum, tetapi sel kanker di sekitarnya belum menyebar ke kelenjar getah bening.
- d. Stadium III: sel kanker telah menyebar ke satu atau lebih kelenjar getah bening di daerah tersebut tetapi tidak ke bagian tubuh yang lain.
- e. Stadium IV: kanker telah menyebar ke bagian lain dari usus besar, seperti hati, paru-paru, atau tulang.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) and The International Association of Cancer (UICC) memperkenalkan sistem TNM dalam menentukan stadium kanker kolorektal. Staging Kanker Kolorektal untuk menentukan perluasan kanker dan prognosis

**Tabel 1. Staging Kanker kolorektal** <sup>16</sup>

Stage	Characteristics
<b>Tumor</b>	
T1	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor invades through muscularis propria into subserosa or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues
T4	Tumor directly invades other organs or structures and/or perforates visceral peritoneum
<b>Regional nodal metastasis</b>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No nodal metastasis
N1	Metastasis in one to three pericolic or perirectal nodes
N2	Metastasis in four to more pericolic or perirectal nodes
N3	Metastasis in any node along course of a named vascular trunk and/or metastasis to apical node
<b>Distant metastasis</b>	
MX	Presence of distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

**Tabel 2. Staging TNM kanker kolorektal berdasarkan American Joint Committee Cancer** <sup>16</sup>

Table. Colon and Rectum Cancer Staging <sup>a</sup>		
AJCC Stage	TNM Stage	Description
0	Tis N0 M0	Tumor is confined to mucosa
I	T1 N0 M0	Tumor invades submucosa
II	T2 N0 M0	Tumor invades muscularis propria
IIA	T3 N0 M0	Tumor invades subserosa or beyond, no other organs involved
IIB	T4 N0 M0	Tumor invades adjacent organs or perforates visceral peritoneum
IIIA	T1-2 N1 M0	Metastasis to 1-3 regional lymph nodes with tumor invasion of submucosa and/or muscularis
IIIB	T3-4 N1 M0	Metastasis to 1-3 regional lymph nodes with tumor invasion of subserosa or adjacent organs
IIIC	Any T, N2 M0	Metastasis to 4 or more lymph nodes
IV	Any T, any N, M1	Metastasis to distant organs

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; Tis, tumor (carcinoma) in situ.

**Tabel 3. Staging TNM kanker kolorektal berdasarkan American Joint Committee Cancer<sup>17</sup>**

Stage	Code	5-year survival	Dukes class
0	TisN0M0	100	
I	T1N0M0	100	A
	T2N0M0	90	B1
II	T3N0M0	75	B2
	T4N0M0	30	
III	Any TN1M0	60	C
	Any TN2M	30	
IV	Any T, any N, M1	3	D

### 2.1.7 Diagnosa

Untuk membantu mendiagnosa kanker kolorektal, kolonoskopi adalah metode pilihan. Sedangkan CT dan MRI dilakukan untuk untuk menentukan stadium pasien dalam menentukan terapi, dimana MRI lebih sensitif dalam menentukan metastase fokal pada hepar. Kadar penanda tumor seperti *Carcinoembryonic antigen* (CEA) dapat meningkat pada kanker kolorektal, tetapi tidak diagnostik. Level CEA lebih digunakan sebagai alat untuk memantau tindak lanjut pasca perawatan dan untuk pengawasan.<sup>11,15</sup>

Histopatologi masih menjadi dasar untuk menentukan stadium patologis dan terapi selanjutnya. Selain itu, histopatologi menentukan sub tipe histologi, derajat histologi, dan invasi limfatik, perineural dan vena.<sup>12</sup>

### 2.1.8 Terapi

Terapi kanker berdasarkan perluasan sel kanker yang diklasifikasikan stage I-IV. Terapi kanker kolorektal bersifat multidisiplin. Pilihan dan rekomendasi terapi tergantung pada beberapa faktor. Penatalaksanaan kanker kolorektal dibedakan menjadi penatalaksanaan kanker kolon dan kanker rektum.<sup>10</sup>

1. Kemoterapi adalah pilihan pertama pada kanker stadium lanjut dengan tujuan paliatif. Kanker kolorektal yang melibatkan kelenjar getah bening (stadium III ke atas) atau yang bermetastasis ke organ yang jauh, maka kemoterapi diindikasikan, baik sebagai adjuvan ataupun sebagai paliatif
2. Radioterapi merupakan salah satu modalitas utama terapi kanker rectum. Kemoradiasi sering diperlukan untuk kanker rektum lokal tahap lanjut setelah operasi reseksi.<sup>11</sup>
3. Terapi bedah merupakan modalitas utama untuk kanker stadium dini dengan tujuan kuratif.

Ketika diagnosa kanker kolorektal ditegakkan, sekitar 80% tumor terlokalisasi, sedangkan 20% telah bermetastasis ke organ yang jauh. Reseksi bedah tetap menjadi satu-satunya pilihan kuratif untuk kanker kolorektal yang bersifat loco-regional. Mikro-metastasis *occult* secara klinis berpotensi terjadi di lokasi yang sudah dioperasi sehingga dibutuhkan kemoterapi adjuvan untuk membantu dalam mengatasi mikro-metastasis.<sup>11</sup>

4. Imunoterapi dengan Pembrolizumab juga merupakan pilihan untuk kanker kolorektal metastatik yang mikrosatelit tidak stabil.<sup>11</sup>
5. Terapi biologis (*targeted therapy*) dengan antibodi monoklonal telah berkembang pesat dan dapat diberikan dalam berbagai situasi klinis, baik sebagai obat tunggal maupun kombinasi dengan modalitas terapi lainnya.<sup>10</sup>

**Tabel 4 Pengobatan berbagai tahapan CRC**

Pengobatan Berbagai Tahapan CRC	
Tahapan	Modalitas pengobatan
<b>CRC</b>	
Tahap 1	Reseksi endoskopi polip maligna bertangkai atau reseksi bedah tumor dan kelenjar getah bening lokal.
Tahap 2	Operasi saja. Kemoterapi adjuvan hanya jika ada gambaran risiko tinggi.
Tahap 3	Operasi plus kemoterapi adjuvan.
Tahap 4	Kemoterapi, terapi target biologis, imunoterapi, operasi paliatif, radioterapi, ablasi frekuensi radio, dan pemasangan stent kolon.

CRC: kanker kolorektal.

### 2.1.9 Prognosis

Semakin banyak bukti bahwa inflamasi memainkan peran penting pada tahap awal perkembangan neoplastik dan berhubungan dengan hasil yang buruk pada pasien dengan kanker. Sampai saat ini, sistem *Tumor Node Metastasis* (TNM) dan sistem Duke tetap menjadi faktor prognostik yang paling umum untuk memprediksi hasil klinis pasien dengan CRC. Namun, akurasi tahap TNM / DUKES masih tidak memuaskan, dan cukup umum bahwa pasien yang termasuk dalam tahap yang sama memiliki hasil yang berbeda.<sup>18</sup>

Sistem stadium *Tumor Node Metastasis* (TNM) dan Dukes sistem pementasan bermanfaat untuk mengelompokkan pasien ke dalam strategi pengobatan yang berbeda, tetapi prognosis bervariasi bahkan pada pasien pada stadium yang sama. Signifikansi prognostik dari item tambahan untuk sistem stadium tumor telah diteliti baru-baru ini tahun, seperti faktor inflamasi, protein,

dan gen; Namun, tidak ada yang dapat diandalkan penanda telah ditemukan. Oleh karena itu, pengenalan beberapa yang andal dan terjangkau- penanda yang mampu sangat penting untuk memprediksi prognosis untuk pasien dengan kanker rektal dan memberikan strategi terapi yang dipersonalisasi.<sup>18</sup>

## **2.2 Malnutrisi pada kanker kolorektal**

Malnutrisi berdampak negatif pada respon terapi dan kualitas hidup pasien. Hal ini disebabkan oleh tumor itu sendiri, respon pasien terhadap tumor dan terapi antikanker. Malnutrisi pada kanker kolorektal memiliki konsekuensi yang serius jika tidak diobati.<sup>19</sup>

Manutrisi terjadi bila terdapat kekurangan energi, protein, vitamin, dan trace elemen untuk hematogenesis, pertahanan terhadap infeksi, fungsi organ yang optimal, dan rehabilitasi. Sedangkan untuk kanker gastrointestinal, yang mempengaruhi asupan dan absorpsi nutrisi, pasien dengan status gizi yang lebih buruk dan frekuensi komplikasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan tumor ganas lainnya.<sup>20</sup>

Malnutrisi juga mempengaruhi efikasi atau toleransi beberapa pengobatan, seperti terapi antibiotik, kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan. Metabolisme yang meningkat karena tekanan pada prosedur pembedahan yang akhirnya semakin memperburuk risiko metabolisme nutrisi, dan ditandai dengan aktivasi sistem saraf simpatis, respons endokrin, dan perubahan imunologis dan hematologis semuanya mengarah ke keadaan hipermetabolik, yang selanjutnya dapat meningkatkan pasien kebutuhan nutrisi.<sup>21</sup>

Penurunan status gizi yang berkepanjangan mengakibatkan metabolisme katabolik dan peradangan kronis tingkat rendah, berpotensi menyebabkan beberapa konsekuensi berbahaya, seperti hilangnya massa bebas lemak, disfungsi kekebalan, komplikasi dan

tingkat kematian yang lebih tinggi, penurunan kualitas hidup, dan berkepanjangan. rawat inap di rumah sakit.<sup>21</sup>

Skor dan sistem skrining yang beragam dibuat dalam beberapa dekade terakhir untuk digunakan dalam berbagai pengaturan klinis dan populasi pasien (pasien rawat inap, komunitas, geriatri, dll.). Skrining harus dilakukan dalam 24-48 jam pertama setelah masuk rumah sakit dan secara berkala setelahnya (mis., Mingguan), untuk mengidentifikasi dengan cepat dan akurat individu yang harus dirujuk ke spesialis nutrisi (mis., Ahli diet, ahli klinis) untuk penilaian lebih lanjut.<sup>21</sup>

Alat skrining risiko gizi sangat membantu dalam rutinitas harian untuk mendeteksi potensi atau manifestasi malnutrisi secara tepat waktu. Alat tersebut harus mudah digunakan, cepat, ekonomis, terstandarisasi, dan divalidasi. Alat skrining harus sensitif dan spesifik, dan jika mungkin, prediktor keberhasilan terapi nutrisi.<sup>21</sup>

Penilaian status nutrisi berdasarkan *Subjective Global Assessment* (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.<sup>7</sup>

*Subjective Global Assessment* 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).<sup>21</sup>

### **2.3 *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada Kanker kolorektal**

*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) adalah parameter baru yang dapat dengan mudah dihitung dari hasil hitung darah lengkap dan mencerminkan peradangan sistemik. Namun, studi klinis telah menunjukkan bahwa NLR bukan hanya penanda inflamasi tetapi juga prediktor prognostik yang signifikan untuk banyak penyakit. Misalnya, NLR telah ditemukan terkait dengan mortalitas, morbiditas, dan prognosis dalam studi klinis atau meta-analisis yang berfokus pada keganasan seperti hati, paru-paru, lambung, dan kanker ovarium dan penyakit tidak ganas seperti penyakit kardiovaskular, stroke iskemik akut, dan gagal jantung kronis.<sup>22</sup>

Telah diketahui bahwa variasi hasil keluaran penderita karsinoma tidak hanya semata ditentukan dari karakteristik tumor tetapi juga faktor respons inang. Keadaan inflamasi dapat mempercepat pertumbuhan tumor, invasi, angiogenesis, dan bahkan metastasis. Peningkatan petanda peradangan (protein reaktif C) berhubungan dengan menurunnya ketahanan hidup penderita. Juga terdapat hubungan antara petanda peradangan sederhana (seperti neutrofil, limfosit, dan trombosit darah tepi) dan hasil keluaran karsinoma.<sup>23,24</sup>

Limfosit serum dan konsentrasi neutrofil digunakan untuk menghitung NLR. NLR  $\geq 3.0$  diklasifikasikan sebagai "tinggi" dan "rendah" untuk NLR  $<3.0$ . NLR  $\geq 3$  memiliki prognosis yang buruk.<sup>2,25</sup>

Penentuan rasio netrofil terhadap limfosit (NLR) berdasarkan persamaan:

$$\text{NLR} = \frac{\text{Neutrophils (cells mm}^3\text{)}}{\text{Lymphocytes (cells mm}^3\text{)}}$$

Dimana, NLR dinyatakan: tinggi jika nilai  $>3$ , rendah jika nilai  $\leq 3$ <sup>26</sup>

Beberapa studi melaporkan bahwa NLR adalah biomarker sederhana, murah dan mudah diakses yang memiliki peran potensial dalam prediksi hasil kanker kolorektal. Ada beberapa publikasi yang mengutip peran NLR sebagai prediktor berharga dari komplikasi pasca operasi, kekambuhan dan kelangsungan hidup jangka panjang dalam berbagai jenis kanker visceral. Kelainan tertentu dalam jumlah sel darah perifer, seperti limfopenia, neutrofilia, dan trombositosis, secara klasik terkait dengan respons inflamasi sistemik dan perkembangan sel kanker.<sup>18</sup>

Neutrofil merupakan komponen penting dari darah tepi, dan memiliki kemampuan untuk mempromosikan perkembangan tumor, karena pengaruhnya terhadap angiogenesis terkait tumor. Selain itu, mereka adalah sumber utama dari sirkulasi kemokogen pengatur angiogenesis, faktor pertumbuhan, dan kadar. Limfosit, pada gilirannya, memiliki kualitas antitumor yang kuat, dan mereka memainkan peran penting dalam pengawasan kekebalan kanker.<sup>27</sup>

Mekanisme yang mendasari nilai prognostik NLR masih belum jelas. Secara luas dianggap bahwa NLR mencerminkan keseimbangan antara status inflamasi, yang diwakili oleh neutrofil, dan imunitas adaptif, yang diwakili oleh limfosit. Dengan demikian, peningkatan NLR dapat mencerminkan peningkatan status inflamasi atau penurunan imunitas antitumor, atau keduanya.<sup>28</sup>

Sistem kekebalan tubuh merupakan faktor penting yang mempengaruhi hasil dari kanker. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) telah disarankan menjadi indeks sederhana dari respon inflamasi sistemik. Neutrofilia terjadi selama inflamasi sistemik, dan limfopenia merupakan penyebab depresi kekebalan yang dimediasi oleh sel. Artinya, respons imun yang dimediasi sel sangat bergantung pada limfosit. Sejumlah besar limfosit di lokasi tumor telah terbukti terkait dengan prognosis yang baik, sedangkan limfopenia telah dilaporkan menjadi prediktor prognosis yang buruk. Sebaliknya, neutrofil menekan sitolisis yang dimediasi limfosit dan telah dilaporkan terkait dengan prognosis yang buruk. Prognostik NLR pada keganasan mungkin karena aktivitas angiogenesis tumor yang tinggi dari neutrofil yang diinduksi tumor yang berkontribusi pada perkembangan tumor, jumlah limfosit yang berhubungan dengan keparahan penyakit, dan keluarnya kekebalan dari sel tumor dari tumor yang menginfiltrasi limfosit.<sup>29</sup>

### **2.3.1 NLR dan Status Gizi**

Pasien kanker sangat rentan terhadap nutrisi karena efek gabungan dari penyakit ganas dan pengobatannya. Modalitas pengobatan yang melibatkan kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan semuanya diketahui secara negatif mempengaruhi status gizi.<sup>30</sup>

Bukti hubungan malnutrisi dengan proses inflamasi sistemik semakin meningkat, kondisi pada penderita kanker yang mungkin semakin diperberat. Secara umum, pada penyakit kronis, malnutrisi dihubungkan dengan peningkatan multimorbiditas /mortalitas.<sup>22</sup>

Penelitian deskriptif cross sectional, 2018 oleh Leal *et al*, menyimpulkan NLR dikaitkan dengan berbagai derajat malnutrisi yang ditunjukkan oleh SGA dan menjadi penanda untuk penilaian nutrisi .<sup>26</sup>

Status nutrisi dan inflamasi merupakan faktor yang dapat dimodifikasi yang dapat diubah dengan baik oleh intervensi nutrisi dan antiinflamasi dini, sehingga menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam kelangsungan hidup.

### **2.3.2 NLR dan lama rawat**

Terdapat banyak faktor yang mempengaruhi lama rawat di rumah sakit pada pasien kanker kolorektal, di antaranya keparahan penyakit dan status kesehatan pasien yang dipengaruhi oleh genetika, tingkat atau keparahan trauma atau penyakit, perawatan medis atau bedah secara keseluruhan, kualitas perawatan, dan ketersediaan fasilitas perawatan perantara dan jangka panjang. Dengan berkurangnya lama rawat memiliki potensi untuk mengurangi biaya perawatan kesehatan, risiko infeksi, dan penyakit yang didapat di rumah sakit dan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Pasien malnutrisi sering mengalami durasi pengobatan yang lama secara signifikan terkait dengan peningkatan morbiditas, sehingga lama rawat lebih lama.<sup>30</sup>

Operasi besar elektif pada kanker kolorektal juga dikaitkan dengan tingkat morbiditas 15-20% yang dapat menyebabkan perpanjangan rawat inap. Durasi masuk yang optimal, dari sudut pandang penyedia layanan kesehatan, adalah masa tinggal minimal yang diperlukan sebelum pulang dengan aman.<sup>31</sup>

### 2.3.3 NLR dan Luaran Klinis

Dalam berbagai kondisi klinis yang berbeda, status gizi atau NLR pasien ditemukan berhubungan dengan mortalitas dan prognosis. Rasio neutrofil-ke-limfosit (NLR) adalah penanda biologis yang mudah diakses yang telah dilaporkan mewakili tingkat keparahan penyakit.<sup>32</sup>

Ada banyak studi dari dekade terakhir yang menunjukkan bahwa peningkatan tingkat NLR terkait dengan kelangsungan hidup yang buruk secara keseluruhan dan spesifik penyakit, serta penurunan waktu untuk kambuh. Sebuah penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa NLR dapat digunakan baik pada periode pra operasi dan pasca operasi untuk secara akurat memprediksi kelangsungan hidup jangka panjang pada pasien dengan kanker kolorektal Tahap II / III yang telah menjalani operasi reseksi.<sup>29</sup>

Pada penelitian retrospektif Xuan Liu, *et al* 2016 menyelidiki hubungan antara NLR dan mortalitas pada pasien dengan sepsis, dengan hasil tingkat median NLR secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal daripada yang selamat. NLR memiliki kekuatan sederhana untuk memprediksi hasil buruk, dengan kesimpulan hasil penelitian bahwa peningkatan kadar NLR secara independen terkait dengan prognosis klinis yang tidak menguntungkan pada pasien dengan sepsis.<sup>32</sup>