TESIS

HUBUNGAN *SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION INDEX* (SII) TERHADAP KESINTASAN PASIEN KANKER PARU KARSINOMA BUKAN SEL KECIL (KPKBSK) STADIUM LANJUT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION INDEX WITH SURVIVAL IN ADVANCED STAGE NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA PATIENTS

MUNGKY KUSUMA WARDANI
C185192001

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
RAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSTAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023

Optimized using
trial version
www.balesio.com

HUBUNGAN *SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION INDEX*(SII) TERHADAP KESINTASAN PASIEN KANKER PARU KARSINOMA BUKAN SEL KECIL (KPKBSK) STADIUM LANJUT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION INDEX WITH SURVIVAL IN ADVANCED STAGE NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA PATIENTS

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
DOKTER SPESIALIS 1

Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

MUNGKY KUSUMA WARDANI
C185192001

kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSTAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023

Optimized using
trial version
www.balesio.com

TESIS

HUBUNGAN *SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATION INDEX* (SII) TERHADAP KESINTASAN PASIEN KANKER PARU KARSINOMA BUKAN SEL KECIL (KPKBSK) STADIUM LANJUT

MUNGKY KUSUMA WARDANI

C185192001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 08 Desember 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD.K-P	**Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), M.HPE**
NIP. 19711119 200501 1 002	**NIP. 19720617 200012 2 001**

Ketua Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi	Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
ddin, Sp.P(K), M.HPE	**Prof.Dr.dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)**
2 001	**NIP. 19680530 199603 2 001**

Optimized using trial version www.balesio.com

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Hubungan *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) Terhadap Kesintasan Pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Stadium Lanjut" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD-KP sebagai Pembimbing Utama dan Dr.dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K),FISR sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 27 Desember 2023

MUNGKY KUSUMA WARDANI

NIM : C185192001

Optimized using
trial version
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT karena atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan sebagai salah satu syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari bahwa banyak pihak telah memberikan bantuan dan bimbingan sehingga penyusunan tesis ini akhirnya dapat diselesaikan. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Dr.dr.ErwinArief,Sp.P(K),Sp.PD,K-P** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada kami dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K), FISR** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada kami dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga penulis juga sampaikan kepada **Dr.dr.Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD, K-P; Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp. P(K) dan dr. Edward Pandu Wiriansyah, Sp. P(K)** sebagai Tim Penguji yang tidak pernah bosan dalam memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini. Perkenankan pula saya menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih yang setinggi-tinggiya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M. A,** selaku Rektor Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada Kami untuk mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. Ir. naluddin Jompa, M. Sc**, selaku Rektor Unhas saat ini.
   f.dr.Budu M,Ph.D,Sp.M(K),M.Med.Ed,selaku Dekan Fakultas dokteran Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan di Program Pendidikaan Dokter Spesialis FK Unhas, dan **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)** selaku Dekan FK Unhas saat ini.

3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph. D** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp. An-KMN** sebagai Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas saat ini.
4. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K),** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas segala bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan **dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.
5. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas segala arahan, bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.
6. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp. P(K), Sp. PD, K-P, dr. Sitti Nurisyah, Sp.P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K), dr. Hasan Nyambe, M. Biomed, Sp. P, dr. Sitti Munawwarah, Sp. P** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.
7. Staf Administrasi dan Rekan-Rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan dokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

ıng tua dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral upun material serta teman-teman yang telah banyak membantu dalam ıyelesaian tesis ini.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

9. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat penulis tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan dan melaksanakan penelitian hingga penyusunan tesis ini, Kami ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak terdapat kekurangan di dalamnya. Oleh karena itu, kami mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Kami juga ingin mengucapkan permohonan maaf kepada semua pihak atas segala khilaf selama dalam proses pendidikan. Semoga ilmu yang kami dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat terhadap sesama dan semoga Allah SWT menilainya sebagai amal ibadah di sisi-Nya. Aamiin.

Penulis

MUNGKY KUSUMA WARDANI

Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

MUNGKY KUSUMA WARDANI. **Hubungan *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) Terhadap Kesintasan Pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Stadium Lanjut** (dibimbing oleh Erwin Arief dan Irawaty Djaharuddin)

Kanker paru memiliki angka insiden yang tinggi dan merupakan penyebab kematian akibat kanker yang paling sering dilaporkan. Keterlambatan diagnosis penyakit merupakan faktor penting rendahnya tingkat kelangsungan hidup pasien kanker paru. Telah dikemukakan terdapat hubungan antara inflamasi dan kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) sehingga perlu mengidentifikasi biomarker yang tepat pada KPKBSK untuk meningkatkan kelangsungan hidup. *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) adalah salah satu indeks inflamasi baru berdasarkan jumlah trombosit darah tepi, neutrofil dan limfosit yang menggambarkan keseimbangan antara respon inflamasi dan respon imun pada pasien kanker dan dapat digunakan sebagai faktor prognosis. Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain kohort retrospektif pada pasien KPKBSK stadium lanjut di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo periode tahun 2019-2020. Data karakteristik sosiodemografi dan hasil pemeriksaan laboratorium dikumpulkan dari rekam medis pasien secara retrospektif. Analisis data menggunakan kurva survival Kapplan Meier dan regresi cox untuk memperkirakan probabilitas kelangsungan hidup dan menentukan prediktor kematian pasien KPKBSK. Penelitian ini melibatkan 152 subjek penelitian. Sebagian besar subjek penelitian adalah laki-laki (59,9%), berusia ≥60 tahun (60,5%), Pendidikan subjek penelitian umumnya tidak mencapai sarjana (69,7%). Hasil IMT >18.5 kg/m^2 (55,3%). Sebagian besar subjek datang pada stadium IV (80.3%) dan menjalani prosedur kemoterapi (61.2%). *Performance status* (PS) *score* di atas 2 berhubungan secara bermakna terhadap kesintasan 12 bulan pada pasien dengan KPKBSK dengan OR (*odds ratio*) CI (*confidence interval*) 95% [3.68 (1.05-12.94) p=0.03]. Pemberian kemoterapi terapi juga berhubungan secara bermakna terhadap kesintasan 12 bulan pasien dengan KPKBSK dibandingkan dengan yang tidak menerima kemoterapi OR CI 95% [4.78 (1.57-14.60) p=0.03]. Berdasarkan analisis kurva *Reciever Operator Characteristic* ROC untuk *cut-off* SII adalah 903.57 dengan sensitivitas 64.5% dan spesifisitas 64.3% dan OR CI 95% [3.27 (1.39-7.70) p=0.00]. Jadi terdapat hubungan nilai SII terhadap kesintasan dan dapat menjadi prediktor kematian pasien KPKBSK.

Kata Kunci**:** SII, KPKBSK, kesintasan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRACT

MUNGKY KUSUMA WARDANI. ***The Relationship between Systemic Immune Inflammation Index (SII) with Survival in Advanced Stage Non Small Cell Carcinoma Patients*** (*supervised by Erwin Arief and Irawaty Djaharuddin)*

The most often reported cause of cancer death is lung cancer, which has a high incidence rate. The low survival rate of people with lung cancer is mostly attributed to the slow diagnosis of the disease. In order to improve survival, it is important to find the right biomarkers for non-small cell carcinoma of the lung (NSCLC), as there has been speculation that they are related. The Systemic Immune Inflammation Index (SII) is a new inflammatory index that represents the balance between the inflammatory response and the immune response in cancer patients and can be used as a prognostic indicator. It is based on the quantity of peripheral blood platelets, neutrophils, and lymphocytes.Patients with advanced-stage KPKBSK at Wahidin Sudirohusodo Hospital were the subject of this retrospective cohort study, which was conducted in the years 2019 and 2020. The results of laboratory tests and information on sociodemographic traits were gathered retrospectively from patient medical records. For NSCLC patients, data analysis uses the Kaplan Meier survival curve and cox regression to calculate the likelihood of survival and identify risk factors for death. 152 people participated in this study. The majority of the study participants were male (59.9%), under the age of 60 (60.5%), and their average level of education did not exceed a bachelor's degree (69.7%). Results for BMI > 18.5 kg/m2 (55.3%). The majority of patients (61.2%) underwent chemotherapy procedures and presented at stage IV (80.3%). Patients with NSCLC who have a performance status (PS) score of 2 or higher had a significantly higher chance of surviving for 12 months [3.68 (1.05-12.94) p=0.03; OR, CI, 95%]. In comparison to patients with NSCLC who did not receive chemotherapy, the administration of chemotherapy therapy was also substantially connected to a patient's 12-month survival OR CI 95% [4.78 (1.57-14.60) p=0.03]. The SII cut-off was set at 903.57 with sensitivity using Receiver Operator Characteristics (ROC) curve analysis and OR CI 95% [3.27 (1.39-7.70) p=0.00]. In NSCLC patients, there is a correlation between SII scores and survival that can be used to predict mortality outcomes.

Keywords: KPKBSK, SII, and survival

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL i
HALAMAN JUDUL ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS iii
HALAMAN PENGESAHAN iv
KATA PENGANTAR..... v
ABSTRAK... viii
ABSTRACT.... ix
DAFTAR ISI x
DAFTAR GAMBAR xiii
DAFTAR TABEL xiv
DAFTAR GRAFIK..... xv
BAB I PENDAHULUAN
1.1. Latar Belakang 1
1.2. Rumusan Masalah 2
1.3. Tujuan Penelitian 2
1.4. Hipotesis Penelitian 3
1.5. Manfaat Penelitian 3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA
2.1. Kanker Paru 5
2.1.1 Definisi 5
2.1.2 Epidemiologi 5
2.1.3 Faktor Risiko 6
2.1.4 Karsinogenesis..... 8
2.2. Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) 11
2.2.1 Gejala Klinis 11
2.2.2 Diagnosis 12
2.2.3 Klasifikasi Berdasarkan Stadium..... 15
Kanker Paru dan Inflamasi 18
Systemic Immune Inflammation pada KPKBSK 21
4.1 Neutrofil..... 22
4.2 Limfosit..... 23

Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.4.3 Trombosit 25
2.4.4 Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)……..... 26
2.5. Kerangka Teori 28
2.6. Kerangka Konsep 29
BAB III METODE PENELITIAN
3.1. Rancangan Penelitian 30
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian 30
3.3. Populasi Penelitian 30
3.3.1 Populasi Target 30
3.3.2 Populasi Terjangkau 30
3.4 Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel 31
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi 31
3.5.1 Kriteria Inklusi 31
3.5.2 Kriteria Eksklusi 31
3.6 Idenfitikasi Variabel 32
3.7 Definisi Operasional 32
3.8 Prosedur Penelitian 34
3.9 Skema Penelitian 34
3.10 Pengolahan Data 35
3.11 Analisis Data 35
3.12 Penyajian Data 36
3.13 Interpretasi Data 36
3.14 Pelaporan 36
3.15 Organisasi Penelitian 36
3.16 Etik Penelitian 37
BAB IV HASIL PENELITIAN
4.1. Karakteristik Pasien KPKBSK 38
4.2. Hubungan Variabel terhadap Kesintasan 12 Bulan Pasien KPKBSK… 40
4.3. Hubungan Parameter *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) terhadap kesintasan 12 Bulan Pasien…. 42
Uji *Reciever Operator Characteristic* (ROC) untuk *Cut-off* SII…..... .43
Uji Hubungan *Cut-off* SII terhadap Kesintasan 12 bulan pasien KPKBSK… 43

Optimized using
trial version
www.balesio.com

4.6. *Survival function Cut-off* SII terhadap Kesintasan 12 bulan pasien KPKBSK.. 44
4.7. Uji Regresi Variabel terkait Kesintasan 12 Bulan Pasien dengan KPKBSK … 44
BAB V PEMBAHASAN
5.1 Deskripsi Umum Subjek Penelitian dan Hubungan Variabel dengan Kesintasan 12 Bulan Pasien KPKBSK … 45
5.2 Hubungan SII dengan Kesintasan 12 Bulan Pasien dengan KPKBSK..49
BAB VI
6.1. Ringkasan … 51
6.2. Kesimpulan… 51
6.3. Saran…. 51
DAFTAR PUSTAKA 52

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR GAMBAR

Nomor Urut Halaman

1. Tahapan Karsinogenesis.....10
2. Mekanisme Inflamasi pada Kanker Paru 21

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR TABEL

Nomor Urut Halaman

1. Tampilan Umum Berdasarkan Skala Karnofsky dan WHO 13
2. Stadium Kanker Paru.....17
3. Deskripsi Umum Subjek Penelitian…..... 39
4. Profil Leukosit, Platelet dan Parameter Inflamasi…… 40
5. Hubungan Variabel dengan Kesintasan 12 bulan… ..... .41
6. Uji Parameter SII terhadap Kesintasan 12 bulan…..... 42
7. Hubungan Cut-Off SII dengan Kesintasan 12 bulan…..... 43
8. Hazard Ratio variable bermakna terhadap kesintasan…… 44

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR GRAFIK

Nomor Urut Halaman

1. Kurva ROC SII….. 43
2. Kesintasan 12 bulan pasien KPKBSK dengan Cut off SII….. 44

Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker paru memiliki angka insiden yang tinggi dan merupakan penyebab kematian akibat kanker yang paling sering dilaporkan. Menurut data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) 2020, kanker paru menempati urutan teratas dalam daftar kanker sebesar 11,4%, dengan tingkat kematian sebesar 18%dari semua kematian akibat kanker di seluruh dunia.[1]

Kanker paru diklasifikasikan menjadi kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) sebesar 80-85% dan kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK) sebesar 10-15%.[2] Terapi KPBSK meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi target dan imunoterapi.[3] Meskipun demikian, kemanjuran terapi pada pasien KPKBSK tetap tidak memuaskan karena kurangnya indikator yang dapat digunakan untuk memprediksi perjalanan penyakit dan meluasnya kemoresistensi KPBSK.[4]

KPKBSK dibagi menjadi tiga subtipe yaitu adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar. Adenokarsinoma adalah subtipe yang paling banyak sekitar 45% dari semua KPKBSK, diikuti oleh karsinoma sel skuamosa sebesar 25-30% dan sisanya 5-10% adalah subtipe sel besar.[3,4]

Keterlambatan diagnosis penyakit (stadium III dan IV) merupakan faktor penting rendahnya tingkat kelangsungan hidup pasien kanker paru. Sekitar 92% pasien yang didiagnosis dengan stadium IA bertahan hidup setidaknya 5 tahun dibandingkan dengan pasien yang didiagnosis dengan stadium IV sebesar 10%.[4]

Penting untuk mengidentifikasi biomarker yang tepat dan target terapi potensial untuk KPKBSK untuk meningkatkan kelangsungan hidup. Peran sitokin sebagai promotor penting karsinogenesis, terutama pada selkanker telah banyak diketahui dengan baik. Beberapa penelitian sebelumnya menemukan hubungan arameter inflamasi dan KPKBSK. Penelitian khusus lainnya menemukan arameter inflamasi dihitung dari jumlah darah lengkap seperti *neutrophil* tio (NLR), *platelet limfosit ratio* (PLR) dan *Systemic Immune Inflammation*

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Index (SII) sebagai faktor prognosis pada pasien kanker.[5,6]

Parameter inflamasi seperti NLR dan PLR hanya melibatkan dua jenis sel inflamasi. Oleh karena itu SII yang menggabungkan limfosit, neutrophil dan trombosit memiliki nilai yang lebih baik daripada NLR dan PLR. Beberapa penelitian sebelumnya juga menyimpulkan bahwa SII merupakan penanda prognostik independen pada pasien KPKBSK.[6,7]

SII adalah salah satu indeks inflamasi baru berdasarkan jumlah trombosit darah tepi, neutrofil dan limfosit. SII = jumlah trombosit x neutrofil/limfosit. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa SII dapat mencerminkan keseimbangan antara respon inflamasi dan respon imun pada pasien tumor.[6,7] SII memiliki hasil yang baik dalam memprediksi prognosis kanker kolorektal, kanker serviks, kanker pankreas, dan tumor ganas lainnya.[8-10] Pada beberapa meta-analisis menunjukkan bahwa SII memprediksi prognosis buruk dalam berbagai keganasan.[11] Namun demikian, penelitian yang menghubungkan kadar SII dengan kesintasan pada pasien KPKBSK belum banyak dilakukan sehingga perlu dilakukan penelitian pada populasi di Indonesia khususnya di Sulawesi Selatan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu apakah terdapat hubungan *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) terhadap kesintasan pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) stadium lanjut.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) terhadap kesintasan pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) stadium lanjut

Optimized using
trial version
www.balesio.com

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) pada pasienKanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) stadium lanjut.
2. Mengetahui kesintasan pada pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) stadium lanjut.
3. Mengetahui hubungan antara *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) terhadap kesintasan pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) stadium lanjut.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah peningkatan nilai *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) akan menurunkan kesintasan pada pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) stadium lanjut.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pendidikan

Hasil penelitian tentang analisis *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) terhadap kesintasan pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) stadium lanjut ini, diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam dunia pendidikan mengenai peran SII sebagai prediktor kematian pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) stadium lanjut.

1.5.2. Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu menjadi rujukan ilmiah bagi penelitian selanjutnya tentang hubungan *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) terhadap kesintasan pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) stadium lanjut.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

1.5.3. Pelayanan/ Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat, terutama bagi pasien KPKBSK dan praktisi kesehatan dalam rangka menurunkan angka mortalitas KPKBSK sehingga dapat meningkatkan derajat kesehatan masyarakat di masa yang akan datang.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Paru

2.1.1. Definisi

Kanker paru adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus atau karsinoma bronkus *(bronchogenic carcinoma)*. Menurut pemahaman saat ini, kanker adalah penyakit gen. Sel normal dapat menjadi sel kanker ketika terjadi ketidakseimbangan antara onkogen dan gen penekan tumor dalam proses pertumbuhan dan perkembangan sel. Perubahan atau mutasi genetik yang menyebabkan ekspresi berlebihan onkogen dan atau berkurangnya/kehilangan fungsi gen penekan tumor menyebabkan sel tumbuh dan berkembang di luar kendali. Perubahan ini terjadi dalam beberapa tahap atau yang dikenal dengan *multistage carcinogenesis*.[12]

Kanker paru secara klinis dibagi menjadi kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) dan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil adalah jenis kanker paru yang paling umum, terhitung 80-85% dari semua kasus terdiri dari adenokarsinoma yang merupakan 40% dari semua kanker paru, karsinoma sel skuamosa yang mencakup 25-30%, karsinoma sel besar sebanyak 10-15%.[12,13]

2.1.2. Epidemiologi

Kanker paru adalah kanker yang paling sering didiagnosis di seluruh dunia, terhitung sekitar 11,4 % dari semua kanker yang didiagnosis di seluruh dunia dan merupakan penyebab utama kematian terkait kanker. *American Cancer Society* memperkirakan kejadian tahunan lebih dari 234.000 kasus kanker paru baru dan 154.000 kematian terkait kanker paru di Amerika Serikat.[14] Menurut data *ancer Observatory* (GLOBOCAN) 2020, kanker paru menempati urutan alam daftar kanker sebesar 11,4%, dengan tingkat kematian sebesar 18%

Optimized using
trial version
www.balesio.com

dari semua kematian akibat kanker di seluruh dunia.[1]

Secara historis, epidemi kanker paru tampaknya hanya mempengaruhi negara-negara maju. Data terbaru menunjukkan bahwa kejadian kanker paru meningkat secara dramatis dengan hampir setengah dari kasus baru sebesar 49,9% didiagnosis di negara berkembang. Di Indonesia jumlah kasus baru kanker paru menempati urutan ke-3 (8,8%) setelah kanker payudara (16,6%) dan kanker leher rahim (9,2%). Kanker paru merupakan jenis kanker yang paling banyak terjadi pada laki-laki.[14]

Kanker paru merupakan salah satu kanker dengan tingkat kelangsungan hidup terendah selain kanker hati dan pankreas. Tingkat kelangsungan hidup dalam 5 tahun secara keseluruhan di semua stadium adalah 18%. Kanker paru umumnya terdiagnosis pada stadium lanjut. Prognosis kanker paru stadium lanjut sangat buruk dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hanya 5%.[14]

2.1.3. Faktor Risiko

Faktor Genetik

Adanya riwayat kanker paru pada keluarga dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru sebesar 1,7 kali lipat.[28] Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa risiko kanker paru pada keluarga terdekat pasien kanker paru meningkat 2 hingga 4 kali lipat.[15]

Genome Wide Association Studies (GWAS) telah menghubungkan kromosom 5p15, 15q25-26, dan 6q21 dengan peningkatan risiko kanker paru. Kromosom 5p15 mengkodekan *telomerase reverse transcriptase* (TERT), yang terlibat dalam replikasi sel. Mutasi pada kromosom 15q25-26 berhubungan positif dengan ketergantungan nikotin dan kerentanan terhadap kanker paru. Lokus kromosom 6p21 mengatur pensinyalan protein G dan variannya secara signifikan meningkatkan risiko pada bukan perokok. Sebuah penelitian di Cina dan Jepang juga menemukan bahwa lokus 3q28 dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru.[16]

utasi genetik yang terjadi sebagian besar mempengaruhi jalur lan sel, termasuk protein *erythroblastic leukemia viral oncogene homolog* tau *epidermal growth factor receptor* (EGFR/HER1-4) dan *GTP-ase*

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Kirsten rat sarcoma virus (K-ras) gen. Perubahan genetik dan epigenetik lainnya dapat menyebabkan inaktivasi gen penekan tumor seperti p53, p16. Beberapa mutasi menunjukkan hubungan yang konsisten dengan histologi tumor paru misalnya, mutasi EGFR dan *echinoderm microtubule-associated protein-like 4* (EML4-ALK) dikaitkan dengan adenokarsinoma pada bukan perokok.[15,1]

Rokok

Merokok merupakan penyebab paling umum dari kanker paru. Sekitar 90% kasus kanker paru disebabkan oleh merokok. Pria yang merokok memiliki risiko lebih besar. Tembakau pada rokok menghasilkan setidaknya 60 zat karsinogen yang telah diketahui. Yang paling signifikan kandungannya adalah *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH), termasuk *benzoapyrene*, nikotin dan 4-(methylnitrosamino)-1-(13-pyridyl-1-butanone) (NNK). Asap tembakau memiliki fase uap dan fase partikulat yang masing-masing menghasilkan 10^{15} dan 10^{17} radikal bebas per gram.[17]

Asap rokok dengan senyawa PAH-nya tidak hanya dapat menyebabkan mutasi langsung pada DNA, tetapi juga memicu aktivasi faktor pemicupembelahan sel, seperti NF-kB. Senyawa PAH juga dapat menginduksikarsinogenesis lebih cepat. Selain itu nikotin dan NKK meningkatkan proliferasi seltumor.[18]

Faktor Lingkungan

Terdapat interaksi yang kompleks antara faktor genetik, merokok dan faktor lingkungan. Risikonya diperparah dengan paparan karsinogen lain, seperti asbes. Paparan logam seperti kromium, nikel, arsen dan hidrokarbon aromatik polisiklik juga dikaitkan dengan kanker paru. Penyakit paru seperti fibrosis paru idiopatik meningkatkan risiko kanker paru.[19]

Asbes dan radon juga merupakan faktor risiko kanker paru. Paparanasbes, terutama paparan pekerjaan dapat meningkatkan risiko kanker paru. Risikopaparan asbes non-pekerjaan kurang jelas. Namun, *United States EnvironmentalProtection* EPA) telah menetapkan standar untuk paparan asbes tingkat rendah at diterima di luar tempat kerja. [20]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Paparan zat karsinogenik di tempat kerja diperkirakan mencapai 5–10% penyebab kanker paru. Dari jumlah tersebut, asbes merupakan yang paling umum. Asbes memiliki subtipe amphibole (amosite, crocidolite, trenolite) dan serpentine (chrysotile). Serat chrysotile memiliki kaitan terbesar dengan keganasan toraks. Paparan asbes di tempat kerja dikaitkan dengan risiko kanker paru lima kali lipat. Paparan asbes dan merokok memiliki efek sinergis terhadap risiko kanker paru.[21]

Radon dari tanah pemukiman menyumbang faktor risiko paling umum kedua untuk kanker paru, diperkirakan 10% dari kasus. Radon adalah gas radioaktif alami yang dihasilkan oleh peleburan uranium di kerak bumi. Paparan radon dari penambang uranium dikaitkan dengan risiko kanker paru yang kecil namun signifikan. Menurut penelitian meta-analisis di Eropa, radon sangat berbahaya bagi perokok dan menyebabkan sekitar 2% dari semua kematian akibat kanker paru di Eropa.[21]

2.1.4. Karsinogenesis

Kanker merupakan sel yang tumbuh tidak terkendali dan dapat terjadi pada semua sel tubuh termasuk paru. Perubahan atau kelainan genetik yang terjadi akan mengakibatkan gangguan homeostatis dan siklus normal sel. Terdapat 6 ciri pertumbuhan abnormal kearah keganasan yaitu (1) kemampuan merangsang pertumbuhannya sendiri, (2) dapat melawan sinyal anti pertumbuhan, (3) anti-apoptosis, (4) mempunyai kemampuan replikasi yang tidak terbatas, (5) angiogenesis, (6) invasi jaringan sekitar dan bermetastasis. [22]

Secara garis besar karsinogenesis atau proses terbentuknya kanker dapat dibedakan menjadi empat tahap yaitu *tumor initiation, tumor promotion, malignant conversion* dan *tumor progression*. Proses tersebut membutuhkan peran faktor lingkungan, seperti pajanan kronis zat karsinogenik dari luar tubuh. Faktor pejamu juga tetap berperan dalam proses karsinogenesis. Penelitian epidemiologis menemukan bahwa individu yang memiliki kelainan genetik, seperti mutasi *germ-*

gen p-53, retinoblastoma (gen Rb) atau gen *epidermal-growth factor* (EGFR) ternyata memiliki kerentanan untuk mengalami kanker paru tanpa pajanan faktor lingkungan.[22]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

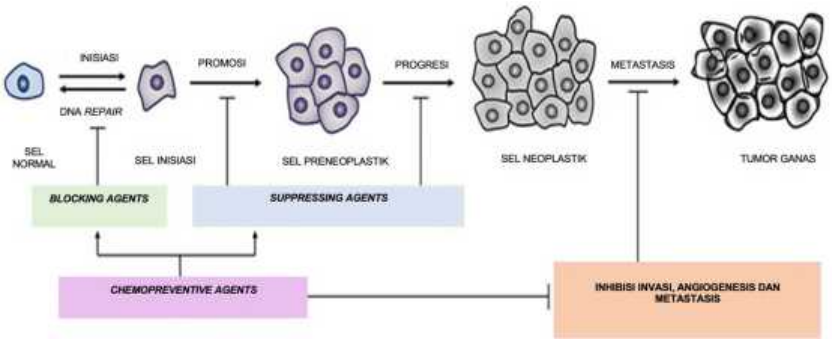
Tumor initiation (inisiasi) terjadi akibat kerusakan genetik *ireversibel* pada sel normal. Karsinogen maupun jejas kronis dapat menyebabkan kelainan atau perubahan struktur *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) yang akhirnya menyebabkan mutasi selama proses sintesis DNA. Perubahan dan gangguan pada struktur DNA kemudian mengaktivasi gen proto-onkogen atau mengaktivasi gen *tumor suppressor*.[22]

Tahap selanjutnya, *tumor promotion* (promosi) merupakan ekspansi atau proliferasi awal klon sel tertentu yang sebelumnya telah terinisiasi (*clonal expansion*). Semakin sering sel membelah, maka kemungkinan untuk terjadinya mutasi juga semakin besar dan terakumulasi sehingga sel tersebut menjadi ganas. Kumpulan sel itu disebut lesi preneoplastik.[22]

Malignant conversion (perubahan menjadi ganas) adalah kerusakan atau perubahan genetic yang terus berlanjut akan menyebabkan lesi preneoplastik berubah menjadi ganas. *Malignant conversion* merupakan transformasi sel preneoplastic menjadi kelompok sel yang memiliki fenotip ganas, seperti proliferasi berlebihan dan tidak terkendali. Tidak lagi membutuhkan hormon pertumbuhan atau kemampuan untuk menghindar dari proses apoptosis. Proses ini biasanya dimediasi melalui aktivasi gen proto-onkogen maupun inaktivasi gen *tumor suppressor* yang berlebihan dan tidak terkendali.[22]

Tahap terakhir, *tumor progression* (perkembangan lanjut) menunjukkan bahwa sel-sel tersebut menjadi berfenotip ganas dan memiliki kecenderungan untuk lebih agresif seiring berjalannya waktu. Contohnya adalah mulai terjadi angiogenesis, proses invasi dan infiltrasi ke jaringan sekitar lalu akhirnya terjadi metastasis ke jaringan lain.[22]

Optimized using
trial version
www.balesio.com



Gambar 1. Tahapan Karsinogenesis

Dikutip dari (22)

2.2. Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK)

World Health Organization (WHO) telah membuat klasifikasi kanker paru berdasarkan histopatologinya. KPKBSK mencakup beberapa jenis kanker paru, khususnya adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar. Adenokarsinoma adalah jenis kanker paru yang paling umum dalam kategori ini, terhitung setengah dari semua kanker paru. Adenokarsinoma dibuktikan adanya pembentukan kelenjar neoplastik, ekspresi penanda pneumositik dalam bentuk *Thyroid transcription factor* (TTF-1) dengan atau tanpa napsin atau musin intrasitoplasma. Sebagian besar bentuk kelenjar neoplastik menggambarkan pola asinar, papiler atau mikropapiler, leptik atau padat.[3,4]

Karsinoma sel skuamosa adalah jenis KPKBSK lain berasal dari cabang trakeobronkial tetapi lebih banyak kasus didiagnosis di daerah perifer paru. Karsinoma sel skuamosa didasarkan pada produksi keratin oleh sel tumor, yang mengandung desmosom intersel. Imunohistokimia karsinoma sel skuamosa menunjukkan ekspresi p40, p63, CK5 atau desmoglein. [3,4]

arsinoma sel besar adalah bagian dari KPKBSK yang memilikidiferensiasi
n tidak dapat diklasifikasikan lebih lanjut dengan imunohistokimia atau
p elektron. Karsinoma sel besar dapat ditemukan diferensiasi skuamosa,
atau neuroendokrin. Jenis sel ini didefinisikan berdiferensiasi buruk jika

Optimized using
trial version
www.balesio.com

tidak memiliki penanda immunohistokimia yang menghalangi perkembangan ke subtipe kanker paru lainnya. [3,4]

2.2.1 Gejala Klinis

Pasien kanker paru sekitar 65-75% mengalami batuk, hemoptisis pada 6-35% pasien. Sekitar 65% pasien mengalami sesak napas. Penyebab sesak napas pada kanker paru antara lain efusi pleura, pneumonia, dan komplikasi kemoterapi atau terapi radiasi, seperti pneumonitis. Nyeri dada terjadi pada sekitar 50%. Nyeri dada dapat disebabkan oleh penyebaran langsung tumor ke permukaan pleura. Pada umumnya penderita kanker paru mengalami penurunan berat badan, mengalami nyeri tulang, sakit kepala, mudah lelah dan kehilangan nafsu makan. Ketika kanker tumbuh di sekitar saluran udara, itu dapat menghalangi aliran udara dan menyebabkan sesak napas. Hambatan ini dapat menyebabkan akumulasi sekresi dan menyebabkan pneumonia.[12]

Sebagian besar kasus kanker telah menyebar dari tempat asalnya pada saat gejala muncul. Lokasi penyebaran yang umum adalah otak, tulang, kelenjar adrenal, hati, perikardium, dan ginjal. Suara serak akibat paralisis *nervus laringeus recurrens* terjadi pada sekitar 18% pasien. Paralisis *nervus phrenicus* dapat dideteksi dengan sesak napas atau peningkatan hemidiafragma pada rontgen dada. Tumor Pancoast dapat terjadi dengan sindrom Horner dan ditandai dengan pleksopati brakialis dan nyeri pada serabut saraf yang terkena. Invasi dada sering ditandai dengan nyeri pleuritik yang persisten. Efusi pleura dapat muncul dengan dispnea, penurunan bunyi napas, dan pekak pada perkusi. Obstruksi esofagus mungkin menyebabkan disfagia. Obstruksi *vena cava superior* ditandai dengan edema pada wajah dan *plethora* serta dilatasi vena pada tubuh bagian atas, bahu, dan lengan. Keterlibatan perikardial umumnya menunjukkan gejala efusi perikardial atau tamponade.[12]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.2.2 Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan:

a. Anamnesis

Gambaran klinis kanker paru tidak banyak berbeda dari penyakit paru lainnya, terdiri dari keluhan subyektif dan gejala obyektif. Dari anamnesis akan didapat keluhan utama dan perjalanan penyakit, serta faktor–faktor lain yang sering sangatmembantu tegaknya diagnosis. Keluhan utama dapat berupa: batuk dengan atautanpa dahak (dahak putih, dapat juga purulen), batuk darah, sesak napas, suara serak, sakit dada, sulit atau sakit menelan, benjolan di pangkal leher, serta sembabmuka dan leher yang kadang-kadang disertai sembab lengan dengan rasa nyeri yang hebat.[12]

b. Pemeriksaan fisik

Tampilan umum (*performance status*) penderita yang menurun, penemuan abnormal terutama pada pemeriksaan fisis paru (suara napas yang abnormal), benjolan superfisial pada leher, ketiak atau di dinding dada, tanda pembesaran hepar atau asites, nyeri ketok di tulang.[12]

Tabel 1. Tampilan Umum Berdasarkan Skala Karnofsky dan WHO

Skala Karnofsky	Skala WHO	Keterangan
90-100	0	Dapat beraktivitas normal, tanpa keluhan yang menetap.
70-80	1	Dapat beraktifitas normal tetapi ada keluhan berhubungan dengan sakitnya.
-70	2	Membutuhkan bantuan pada orang lain untuk aktivitas rutin

Optimized using
trial version
www.balesio.com

30-50	3	Sangat tergantung pada bantuan orang lain untuk aktivitas rutin
10-30	4	Tidak dapat bangkit dari tempat tidur

Dikutip dari (12)

c. Pemeriksaan Tumor Marker

Tumor marker yang paling sering digunakan pada kanker paru adalah *neuron specific enolase* (NSE), *carcinoembryonic antigen* (CEA), *cytokeratin 19 fragments* (CYFRA 21-1), *squamous cell carcinoma antigen* (SCC), dan *cancer antigen*-125 (CA-125).[4] *Neuron Specific Enolase* (NSE) merupakan isoensim glikolitik neurospesifik dari enolase. Terdiri dari dua rantai polipeptida yang sangat mirip, dan masing-masing memiliki berat molekul 39 kD, diproduksi di bagian sentral dan perifer dari neuron juga dari tumor malignant yang berasal dari *neuroectodermal*. Namun NSE juga dapat ditemukan pada eritrosit, sel plasma dan trombosit, NSE dapat keluar ke serum jika pemisahan serum dan eritrosit tidak dilakukan dalam waktu 60 menit setelah pengambilan darah vena.[3,4]

Carcinoembryonic antigen merupakan molekul glikoprotein dengan berat 180 kD, yang diproduksi selama perkembangan embrio dan fetus. Tumor marker ini merupakan salah satu tumor marker memiliki sensitivitas yang tinggi untuk adenokarsinoma tahap lanjut (terutama pada keganasan kolon, namun ditemukan pada keganasan di payudara dan paru). Sensitivitas CEA tinggi pada adenokarsinoma dan karsinoma sel kecil paru.[3,4]

Squamous Cell Carcinoma (SCC) antigen merupakan protein dengan berat molekul 48 kD, yang homolog kuat dengan *serpin family* dari penghambat protease. Pengukuran SCC antigen dalam serum digunakan pada pasien *s cell carcinoma* pada serviks, esofagus, kepala dan leher juga paru. tu tujuan pemeriksaan SCC pada kanker paru yaitu untuk membantu kan diagnosis histologinya.[14]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Cancer Antigen-125 (CA-125) merupakan molekul dengan berat 200 kD. Tumor marker ini adalah antigen diferensiasi yang muncul pada jaringan fetus dari *coelomic epithelial derivatives* pemeriksaan CA-125 terutama pada kanker ovarium namun kadang ditemukan juga pada kanker payudara dan kanker paru. *Cytokeratin 19 Fragments* (CYFRA 21-1) merupakan tumor marker yang baru. Pada penelitian histopatologi, dikemukan bahwa CYFRA 21-1 banyak ditemukan pada kanker paru. CYFRA 21-1 merupakan tumor marker yang paling sensitif untuk kanker paru yaitu pada KPKBSK juga pada tumor skuamous.[14]

d. Pemeriksaan radiologi

Hasil pemeriksaan radiologi adalah salah satu pemeriksaan penunjang yang mutlak dibutuhkan untuk menentukan lokasi tumor primer dan metastasis, serta penentuan stadium penyakit berdasarkan sistem TNM. Pemeriksaan radiologi paru yaitu foto toraks PA/lateral, bila mungkin CT-scan toraks, *bone scan*,*bone survey*, USG abdomen dan *Brain-CT* dibutuhkan untuk menentukan letak kelainan, ukuran tumor dan metastasis.[12]

1. Foto toraks : Pada pemeriksaan foto toraks PA/lateral akan dapat dilihat bila masa tumor dengan ukuran tumor lebih dari 1 cm. Tanda yang mendukung keganasan adalah tepi yang ireguler disertai identasi pleura, tumor satelit, dll. Pada foto toraks, tumor juga dapat ditemukan telah menginvasi dinding dada, efusi pleura, efusi perikard dan metastasis intrapulmoner. Sedangkanketerlibatan kelenjar getah bening (KGB) untuk menentukan nodul agak sulit ditentukan dengan foto toraks saja. Seorang penderita yang tergolong dalam golongan risiko tinggi dengan diagnosis penyakit paru, harus disertai *follow up* yang teliti. Bila foto toraks menunjukkan gambaran efusi pleura yang luas harus diikuti dengan evakuasi cairan pleura dengan punksi berulang atau pemasangan *chest tube* dan ulangan foto toraks untuk evaluasi adanya tumor primer. Keganaan harus dipikirkan bila cairan bersifat produktif, dan atau cairan erohemoragik.[12]

   T-Scan toraks dengan kontras : Teknik pencitraan ini dapat menentukan elainan di paru secara lebih baik daripada foto toraks. CT-scan dapat

Optimized using
trial version
www.balesio.com

mendeteksi tumor dengan ukuran lebih kecil dari 1 cm secara lebih tepat. Demikian juga tanda-tanda proses keganasan juga tergambar secara lebih baik, bahkan bila terdapat penekanan terhadap bronkus, tumor intra bronkial, atelektasis, efusi pleura yang tidak masif dan telah terjadi invasi ke mediastinum dan dinding dada meski tanpa gejala. Lebih jauh lagi dengan CT-scan, keterlibatan KGB yang sangat berperan untuk menentukan stadium juga lebih baik karena pembesaran KGB (N1 s/d N3) dapat dideteksi. Demikian juga ketelitiannya mendeteksi kemungkinan metastasis intrapulmoner.[12]

3. Pemeriksaan radiologi lain : Kekurangan dari foto toraks dan CT-scan toraks adalah tidak mampu mendeteksi telah terjadinya metastasis jauh. Untuk itu dibutuhkan pemeriksaan radiologi lain, misalnya *Brain-CT* untuk mendeteksi metastasis di tulang kepala / jaringan otak, *bone scan* dan/atau *bone survey* dapat mendeteksi metastasis diseluruh jaringan tulang tubuh dan *Positron emission tomography* (PET)-Scan.[12]

2.2.3. Klasifikasi Berdasarkan Stadium

Penderajatan untuk kanker paru karsinoma bukan sel kecil menurut *International Staging System For Lung Cancer* (IASLC). Komponen yang dinilai adalah T, N dan M. *Staging* merupakan pengelompokan yang umum dilakukan pada kanker. *Staging* dapat berupa *Clinical Staging* (cTNM) berdasarkan pemeriksaan fisis, pencitraan dan temuan bronkoskopi. *Pathological Staging* (pTNM) yang merupakan hasil temuan pemeriksaan fisis, bronkoskopi, pencitraan dan pada pembedahan (mediastinoskopi / torakotomi).[12]

Definisi T (tumor) adalah ukuran tumor primer diparu dan dikategorikan atas Tx,T0 hingga T4. Pengertian N (nodes) untuk menilai keterlibatan kelenjar getah bening yang diklasifikasikan atas Nx, N0 hingga N3 sedangkan M (metastasis) menunjukkan ada atau tidaknya metastasis di paru atau metastasis jauh (M0 hingga M1b). *Staging* kanker paru menjelaskan tingkat keparahan penyakit dan terdiri dari III dan IV yang terkait dengan prognosis angka harapan hidup *(survival).*[12]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Staging untuk kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil yang terbaru adalahdengan menggunakan IASCL edisi ke-8.

Tumor Primer (T) :

Tx : Tumor primer tidak dapat ditentukan dengan hasil radiologi dan bronkoskopi tetapi sitologi sputum atau bilasan bronkus positif (ditemukan sel ganas)

T0 : Tidak tampak lesi atau tumor primer.TIS : Karsinoma in situ.

T1 : Tumor dengan garis tengah terbesar tidak melebihi 3 cm tanpa lesi invasi intrabronkus.

T1a : Ukuran tumor kurang dari 1 cm.

T1b : Ukuran tumor lebih dari 1 cm namun kurang dari 2 cm.T1a : Ukuran tumor lebih dari 2 cm namun kurang dari 3 cm.

T2 : Ukuran tumor terbesar primer lebih dari 3 cm namun kurang dari 5 cm, atau invasi intrabronkus tanpa melibatkan karina atau invasi pleural visceral atau berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif.

T2a : Ukuran tumor primer antara 3-4 cm.T2b : Ukuran tumor primer antara 4-5 cm.

T3 : Ukuran tumor primer antara 5 hingga 7 cm atau tumor dengan ukuran berapapun yang menginvasi dinding dada termasuk sulkus superior, nervus phrenikus, pericardium. Lebih dari satu nodul dalam satu lobus yang sama dengan tumor primer.

T4 : Ukuran tumor dengan diameter terpanjang 7 cm atau ukuran tumor primer sebarang tetapi telah melibatkan atau invasi ke mediastinal, trakea, jantung, pembuluh darah besar, karina, nervus laring, esofagus, vertebral body. Lebih dari satu nodul berbeda lobus pada sisi yang sama dengan tumor primer (ipsilateral).

Kelenjar Getah Bening Regional (N)

Nx : Metastasis ke kelenjar getah bening mediastinal sulit dinilai dari gambaran radiologi.

k ditemukan metastasis ke kelenjar getah bening

astasis ke kelenjar getah bening peribronkus ipsilateral, hilus ipsilateral, onary ipsilateral termasuk sebaran langsung.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

N2 : Metastasis ke kelenjar getah bening mediastinum ipsilateral, subkarina, mediastinum bawah, subaorta, paraaorta.

N3 : Metastasis ke kelenjar getah bening mediastinum kontralateral, hilus kontralateral, ipsilateral dan kontralateral skalen, supraklavikula.

Metastasis ke Organ Lain (M) :

Mx : Metastasis tidak dapat dinilai.M0 : Tidak ditemukan metastasis. M1 : Ditemukan metastasis.

M1a : Metastasis ke paru kontralateral, nodul di pleura, efusi pleura ganas, efusipericardium.

M1b : Metastasis jauh ke satu organ luar paru (otak, tulang, hepar, ginjal ataukelenjar getah bening leher, aksila, suprarenal dan lain-lain)

M1c : Multiple metastasis ekstra toraks dalam 1 organ atau lebih

Tabel 2. Stadium Kanker Paru

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	IVB	IVB	IVB	IVB

Dikutip dari (12)

Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.3 Kanker Paru dan Inflamasi

Kanker paru terbentuk sebagai akibat interaksi internal (genetik) dan eksternal (lingkungan). Jalur intrinsik sangat dikontrol oleh kejadian genetik seperti onkogen dan penyimpangan genetik yang mengarah pada transformasi neoplastik dan juga memulai pembentukan lingkungan mikro inflamasi. Dalam jalur ekstrinsik, kondisi inflamasi terutama dikembangkan oleh leukosit inflamasi, terutama makrofag, dan mediator terlarut seperti histamin, serotonin, bradikinin, dan amina vasoaktif lainnya, termasuk eikosanoid seperti prostaglandin, leukotrien, dan tromboksan.[49] Aktivasi onkogen dapat menyebabkan peradangan abnormal. Mutasi onkogen mengaktifkan fosforilasi pada sel epitel paru normal, diikuti oleh transkripsi gen dan progresi siklus sel, meningkatkan risiko KPKBSK.[23]

Peradangan paru akut adalah peristiwa pertama di mana neutrofil memainkan peran penting. Selama peradangan akut, migrasi neutrofil dan produksi kemokin memulai pembentukan jaringan granulasi yang terdiri dari sel endotel, matriks seluler, fibroblas dan leukosit. Jika peradangan akut tidak teratasi, terjadi peradangan kronis. Pada peradangan kronis, sel inflamasi lainnya seperti makrofag dan limfosit menyebabkan peradangan yang lebih parah di paru dan pada akhirnya meningkatkan risiko kanker dengan mempromosikan semua tahap karsinogenesis.[23]

Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1α) adalah faktor transkripsi dan memodulasi respons seluler ke tingkat oksigen rendah dengan mengatur signal metabolik untuk kelangsungan hidup sel. Jaringan yang meradang seringkali hipoksia, dan HIF-α memungkinkan sel imun seperti makrofag, sel dendritik, neutrofil, sel T, dan sel B untuk beradaptasi dengan mengatur metabolisme sel dan ekspresi gen terkait imunitas untuk menekan fungsi sel imun secara dini pada perkembangan tumor. Dalam kondisi hipoksia, HIF-1α sangat diekspresikan dalam fibroblas terkait kanker pada jaringan kanker paru.[24]

Ciri peradangan paru adalah infiltrasi sel imun. Infiltrat sel imun dapat dibagi menjadi sel imun bawaan dan adaptif. Sel imun bawaan, seperti sel *myeloid-derived suppressor cells* (MDSCs), *tumor-ed macrophage* (TAM), dan neutrophil dapat mendorong atau menekan dan perkembangan tumor selama cedera jaringan. Sel dendritik

Optimized using
trial version
www.balesio.com

memediasi imunitasantitumor dengan mempresentasikan silang antigen tumor untuk mengaktifkanlimfosit T di kelenjar getah bening.[52] MDSC mendegradasi L-arganin, danmenghambat produksi *Interferon- γ* (IFN-γ) turunan sel *Natural Killer* (NK) sertaproduksi IFN-γ sel T CD4 dan CD8. MDSC menahan aktivitas sel T denganmenurunkan regulasi sitokin proinflamasi, seperti prostaglandin E2 (PGE2) dan*Interleukin-12* (IL-12) mengurangi imunitas inang untuk menargetkan sel kanker.[25]Akumulasi MDSC didorong oleh HIF-1α, dilepaskan dalam kondisi *tumor microenvironment* (TME) hipoksia, untuk memfasilitasi penghindaran terhadap sel tumor. TAM dapat dibagi menjadi makrofag 1 (M1) dan makrofag 2 (M2). MakrofagM1 adalah sel efektor, memainkan peran imunostimulan dengan mensekresi sejumlah sitokin (antara lain IL-12) dan memiliki sifat fagositik. Makrofag M2 dengan fungsi supresifnya membentuk sekitar 70% populasi TAM di sel kanker dan mempromosikan angiogenesis, penyembuhan luka, pelepasan IL-10 dan TGFβ. Makrofag terkait tumor didominasi oleh makrofag fenotip M2 yang menunjukkan profil ekspresi sitokin IL-10 dan TGF-β yang imunosupresif, kapasitas penyajian antigen yang buruk dan menekan imunitas adaptif Th1. Fenotipe M2 juga menghasilkan mediator yang mempromosikan metastasis dan angiogenesis, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular dan PGE2 yang diturunkan dari COX-2, yang melibatkan makrofag M2 sebagai sel pro- tumor yang kuat.[25,26]

Pada peradangan kronis, neutrofil mempromosikan karsinogenesis dengan mendukung peradangan terkait tumor, angiogenesis, dan metastasis atau membatasi pertumbuhan tumor melalui ekspresi mediator antitumor dan sitotoksik. Selama TME terjadi akumulasi neutrofil di paru yang akan meningkatkan metastasis paru dengan meningkatkan pelepasan dan produksi *Matrix metallopeptidase 9* (MMP9). Lonjakan peningkatan MMP9 oleh neutrofil mengakibatkan kerusakan kolagen dan menginduksi produksi peradangan yang dihasilkan oleh fragmen matriks ekstraseluler *N-acetyl-proline-glycine-proline* (ac-PGP) yang bertindak sebagai kemoatraktan untuk merangsang migrasi sel kanker.[56] Selain dari MMP9, degranulasi butiran azurofilik pada neutrofil juga ıtkan enzim lain, seperti Ser protease, cathepsin G, dan elastase, bkan degradasi faktor antitumorigenik *Trombospondin-1* (Tsp-1). Tanpa ertumbuhan tumor pada organ metastasis tidak akan terkendali. ya, neutrofil juga membantu dalam memberikan kontribusi neo-plastisitas

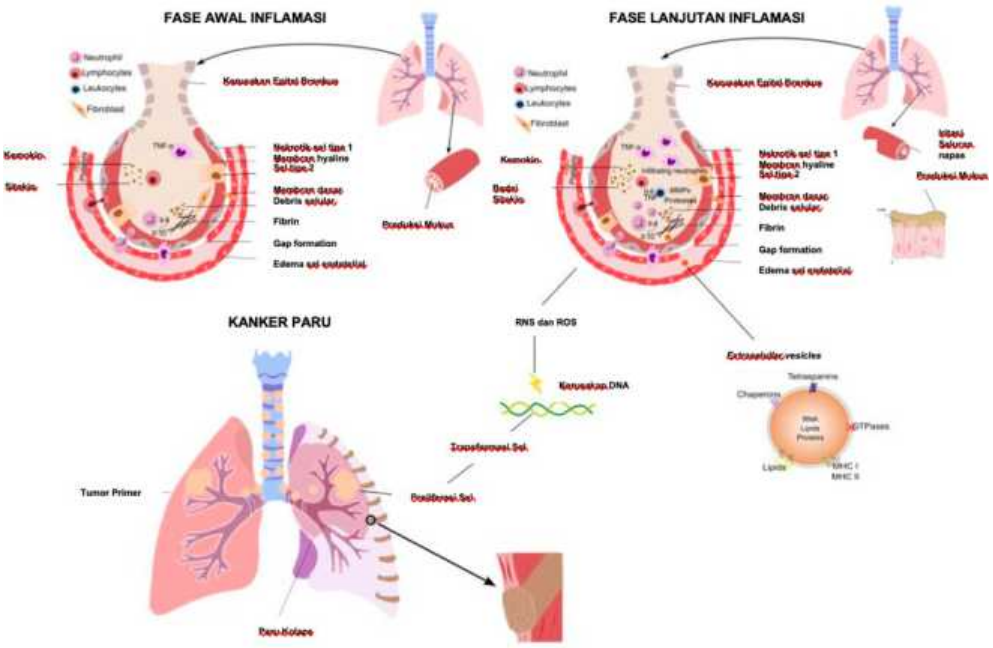
Optimized using
trial version
www.balesio.com

di TME dengan melepaskan spesies oksigen reaktif (ROS), sehingga mendukung pembentukan tumor.[27]

Sel-sel imun adaptif seperti limfosit-T, sel pengatur *factor forkhead box P3* (FOXP3+) T imunosupresif, dan sel T sitotoksik CD8+ terlibat dalam perkembangan dan perkembangan kanker paru-paru. Limfosit T menjalankan efek sitotoksik dalam lingkungan mikro tumor, dan respons ini terkait dengan *immune checkpoint inhibition* (ICI). Sel pengatur FOXP3+ T imunosupresif, yang diinduksi oleh siklooksigenase 2 (COX-2), dapat meningkatkan beban tumor. FOXP3 sangat penting untuk pengembangan dan diferensiasi *T Regulatory* (Treg). Treg mengoordinasikan jaringan seluler dan molekuler untuk menciptakan lingkungan imunosupresif dan mendorong tumorigenesis. Sel T sitotoksik CD8+mengeluarkan molekul sitotoksik atau melakukan kontak antar sel untuk menginduksi apoptosis sel tumor. [58] Sel T Gammadelta (γδ) adalah jenis sel T yang memulai respons inflamasi dari garis keturunan sel myeloid dan limfoid. Sel T γδ ini dapat dengan mudah diaktifkan oleh peradangan yang dipicu oleh mikrobiota lokal, yang menyebabkan perkembangan adenokarsinoma paru.[27]

Inflamasi mendukung perkembangan kanker paru dengan menyediakan molekul penting ke TME. Hal ini dicapai dengan bantuan vesikel ekstraseluler (VE). VE adalah lapisan lipid ganda yang dilepaskan oleh berbagai sel. Konten onkogenik dalam VE selanjutnya dapat mendorong perkembangan penyakit, karena dapat dengan mudah diserap oleh sel lain dan memengaruhi pemrograman seluler pada tingkat transkripsi dan pasca transkripsi. VE ini selanjutnya dapat menimbulkan kerusakan dengan menarik fibroblas terkait kanker, mempromosikan angiogenesis dan remodeling matriks ekstraseluler untuk mendukung metastasis dalam TME. Pelepasan molekul kargo ini dalam TME mengubah sitokin inflamasi dan tingkat faktor pertumbuhan, seperti mengubah faktor pertumbuhan (TGF) -β, IL-1β, IL-6, IL-4, IL-11, IL-12, dan MCP- 1, dan TNF-α mengaktifkan kaskade pensinyalan pro-inflamasi, seperti MAP kinase dan jalurNF-κB.[27] Mekanisme inflamasi pada kanker paru terlihat pada gambar 2.

Optimized using
trial version
www.balesio.com



Gambar 2. Mekanisme Inflamasi pada Kanker Paru

Dikutip dari (27)

2.4 *Systemic Immune Inflammation Index* (SII) pada KPKBSK

Systemic inflammatory index (SII) didefinisikan sebagai jumlah Trombosit × Neutrofil Limfosit Rasio. Pada tahun 2014, Hu dkk. mengembangkan indikator yang disebut sebagai *Systemic Inflammation Index* (SII) untuk memprediksi prognosis setelah reseksi kuratif pada pasien karsinoma hepatoseluler.[28] Berbagai penelitian menunjukkan bahwa SII digunakan sebagai indikator prognostik pada sepsis dan berbagai jenis keganasan. Hal ini karena SII berfungsi sebagai prediktor untuk mengevaluasi ketidakstabilan respon inflamasi. SII dihitung dari pemeriksaan darah tepi dengan neutrofil (N), limfosit (L) dan trombosit/platelet (P) sesuai dengan persamaan: [SII = (N/L)x P].[29]

Dalam penelitian Huang dkk. didapatkan bahwa peningkatan SII inkan prognosis yang buruk pada pasien kanker serviks. SII merupakan bjektif dari inflamasi sistemik dan status respon imun berdasarkan nilai trombosit, dan limfosit yang berhubungan dengan respon imun.[30]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Neutrofil mengeluarkan sitokin dan kemokin seperti faktor *vascular endothelial growth factor* (VEGF) untuk meningkatkan angiogenesis tumor, meningkatkan perlekatan sel tumor yang bersirkulasi, dan memfasilitasi metastasis jauh.[31] Trombosit dapat melindungi sel tumor yang bersirkulasi dari serangan system imun dan mendukung metastasis sel tumor yang bersirkulasi melalui darah.[32] Selain itu, limfosit terlibat dalam sistem kekebalan adaptif, yang penting untuk pertahanan kekebalan. Berdasarkan mekanisme ini, SII yang lebih tinggi dikombinasikan dengan peningkatan jumlah neutrofil atau trombosit atau penurunan jumlah limfosit menyebabkan angiogenesis tumor, adhesi, metastasis, dan pertahanan kekebalan sel kanker yang buruk. Oleh karena itu, SII pretreatment tinggi dikaitkan dengan hasil yang buruk pada pasien kanker paru. [29]

2.4.1 Neutrofil

Neutrofil adalah leukosit yang paling banyak terdapat di darah (60-70%) dan dianggap sebagai pertahanan pertama selama terjadinya inflamasi dan infeksi. Selain berfungsi sebagai antimikroba, neutrofil juga ditemukan di beberapa jenis tumor. Neutrofil memiliki peranan penting dalam perkembangan dan metastasis kanker.[33] Studi klinis menunjukkan bahwa peningkatan jumlah neutrofil yang bersirkulasi merupakan penanda independen dari prognosis buruk pada pasien kanker. Hal ini telah dibuktikan pada beberapa keganasan, termasuk kanker parudan kanker gaster. Bukti eksperimental mendukung beberapa hasil ini. Inflamasi sistemik yang diinduksi oleh lipopolisakarida menyebabkan peningkatan adhesi *circulating tumor cell* (CTC) pada sinusoid hati. Demikian pula, neutrofil telah terbukti menstabilkan adhesi CTC ke mikrovaskulatur paru dan memfasilitasi pembentukan metastasis paru.[33]

Setelah teraktivasi, neutrofil melepaskan *neutrophil extracellular traps* (NETs), berupa serat yang terdiri dari kromatin dan protein neutrophil. Fungsi utama NETs adalah menangkap dan membunuh bakteri pada pasien infeksi.[72] Peranan NETs pada keganasan masih kurang dipahami namun kemampuan tuk mempengaruhi neutrofil memproduksi NETs telah dibuktikan pada ı eksperimental yang menggunakan tikus model dan pada pasien dengan jenis kanker.[34]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Selama proses inflamasi, *neutrophil elastase* (NE) yang disekresikan oleh neutrofil dilepaskan ke dalam TME melalui degranulasi dan pembentukan NET, yang menghancurkan patogen dan jaringan host. Pada pasien kanker paru, kadar NE meningkat dan berkorelasi positif dengan perkembangan penyakit. Menariknya, aktivitas NE telah terbukti hingga lima kali lipat lebih tinggi pada cairan *bronchoalveolar lavage* (BALF) dan serum pada pasien dengan kanker paru. NE juga dapat mengatur aktivitas *matrix metalloproteinase* (MMP), termasuk MMP-9. Hal ini dicapai dengan bekerja langsung pada proenzim dan menonaktifkan regulator MMP seperti *tissue inhibitor of metalloproteinase-3* (TIMP-3). [34]

Rasio MMP-9 terhadap TIMP-3 secara nyata meningkat pada KPKBSK dan berfungsi sebagai alat diagnostik untuk mengidentifikasi sel-sel ganas. Meskipun MMP-9 normalnya disekresikan oleh berbagai sel inflamasi, *tumor associated neutrophils* (TAN) diidentifikasi sebagai sumber utama proteinase ini dalam jaringan tumor paru dari pasien KPKBSK. Beberapa penelitian telah menjelaskan bahwa ekspresi MMP-9 yang tinggi berkorelasi positif dengan agresivitas sel ganas pada tumor padat. Ini sebagian besar disebabkan oleh kemampuannya yang melekat untuk memecah komponen *extracellular matrix* (ECM) seperti elastin, kolagen, dan fibrinogen. Hal ini memfasilitasi intravasasi sel kanker ke dalam aliran darah dan menyebabkan neovaskularisasi dan metastasis tumor

2.4.2 Limfosit

Limfosit dalam sistem kekebalan memberikan pengaruh respons imun terhadap mikroorganisme dan benda asing lainnya. Limfosit ditemukan di dalam darah, kelenjar getah bening, dan di kelenjar getah bening seperti timus, kelenjar getah bening, limpa, dan *appendix.* Jumlah limfosit yang bersirkulasi rendah dapat digunakan sebagai prediktor luaran yang buruk pada pasien dengan berbagai jenis kanker.[27]

Ketidakseimbangan antara neutrofil dan sel T pada kanker dapat terjadi [illegible] upresi sel T yang dimediasi oleh neutrofil, yang dapat terjadi melalui [illegible]ne langsung dan tidak langsung. Sifat imunosupresif dari fenotipe [illegible]yang berbeda adalah konsep baru di mana TAN memodulasi respons [illegible]osit sitotoksik adaptif dalam TME.[27]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Sel T atau limfosit T memainkan peran sentral dalam imunitas seluler. Sel T yang berdiferensiasi dengan baik dari timus ke timosit, Adanya reseptor sel T pada permukaan sel telah digunakan untuk membedakan sel T dari sel B dan sel NK. Limfosit CD8+ berperan penting dalam mengontrol respon imun, terutama pada tumorigenesis.[35]

Sel T CD8 + , juga disebut sel T sitotoksik, merupakan elemen penting dari kekebalan antitumor. Sel T CD8+ berinteraksi dengan molekul *major histocompatibility complex class 1* (MHC-1) pada permukaan *antigen presenting cell* (APC) dan sel target. Normalnya, sel kanker akan dikenali oleh sel NK dan dipresentasikan ke limfosit melalui MHC-I. Apabila proses pengenalan ini berjalan baik, maka limfosit akan merespon berupa pengeluaran sitokin untuk melakukan proliferasi limfosit itu sendiri. Sehingga pada beberapa orang bisa dilihat memiliki respon imun yang berat. Namun, fungsi NK ini tidak selalu berfungsi adekuat dalam mengenalkan sel kanker ke limfosit. Tidak aktifnya limfosit ini berpengaruh terhadap penurunan produksi limfosit spesifik terhadap tumor tersebut. Limfosit tidak bisa memperbanyak diri. Hal ini disebabkan oleh *down-regulation* HLA kelas I dan *down-regulation* MHC kelas I.[35]

Sel T CD8+ adalah sel efektor imun adaptif dan memiliki kemampuan untuk mengenali dan menghancurkan sel kanker, khususnya dengan melepaskan perforin, granzyme, cathepsin C, dan granulysin lalu dicerna oleh sel target melalui endositosis membran sel T sitotoksik yang menginduksi kematian sel (apoptosis).[35]

Limfosit T CD4+ berperan penting dalam mengontrol respon imun, terutama dalam perkembangan dan/atau penolakan tumor. Subset CD4+ T helper yang beragam memodulasi respons imun dan inflamasi melalui sekresi sitokin dan aktivasi sel. Misalnya, sel Th1 dan Th2 masing-masing mengatur respons imun menjadi mediator sitotoksik dan humoral. Diferensiasi sel T CD4+ naif menjadi subtipe fenotipik adalah landasan dari sistem kekebalan yang berfungsi normal. Sel Th1 dicirikan oleh produksi sitokin pro-inflamasi IFN-γ, TNF-α dan TNF-β, yang merangsang respons imun sitolitik bawaan dan yang dimediasi sel. Sel Th2 ilkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 dan IL-13. Respons Th2 mempromosikan n kelas imunoglobulin, akumulasi eosinofil, dan yang paling penting, mun humoral.[35]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

TNF-α, sitokin Th1, berperan dalam persiapan, proliferasi, dan rekrutmen sel T spesifik tumor, bersama dengan beberapa sel imun bawaan lainnya. TNF-α menunjukkan tanda-tanda perkembangan dan perkembangan tumor pada usia yang jauh lebih awal pada model tikus kanker pankreas, mendukung peran penting

TNF-α dalam mempromosikan respon imun. Sel Th1 terutama mengaktifkan dan merangsang proliferasi limfosit T sitotoksik CD8+ yang secara khusus menargetkan sel kanker. Pada saat yang sama, telah ditunjukkan bahwa sel T CD8+ yang tinggi dan infiltrasi sel T CD4+ yang tinggi secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup pasien kanker paru. Selain itu, sel kanker juga bisa merekrut sel T regulator yang berfungsi mengurangi jumlah limfosit yang beredar di daerah jaringan kanker. [36]

2.4.3 Trombosit

Trombosit telah ditemukan berkorelasi dengan metastasis tumor dan prognosis buruk pada keganasan, termasuk pada KPKBSK. Trombosit berperan penting dalam metastasis dari *solid cancer* melalui jalur hematogen dan angiogenesis. Trombosit digunakan oleh sel tumor untuk memudahkan bermetastasis lewat jalur hematogen, proliferasi dan angiogenesis.[37]

Terdapat beberapa kemungkinan mekanisme dimana trombosit dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk pada pasien kanker. Pertama, peningkatan trombosit dapat mendorong pertumbuhan dan invasi sel tumor. Komponen plasma dalam trombosit dapat mendorong pertumbuhan tumor dan invasi sel kanker dengan melepaskan berbagai sitokin, termasuk VEGF dan *platelet-derived growth factor* (PDGF), yang memainkan peran penting dalam regulasi angiogenesis. Selain itu, trombosit mempromosikan pembentukan struktur kapiler dalam sel endotel melalui integrin, yang memediasi adhesi sel. Kedua, trombosit berinteraksi dengan sel fibrin dan tumor, mengarah pada pembentukan trombosit tumor-fibrin yang dapat menghindari pengawasan imunitas dan meningkatkan metastasis penghambatan aktivasi trombosit telah ditemukan secara signifikan ngi potensi metastasis sel tumor. [37]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Sel tumor berikatan dengan trombosit dan membetuk coating agar tidak dapat terdeteksi oleh sistem imun. Kemampuan sel tumor untuk beraggregasi dengan trombosit dikenal dengan istilah *tumour cell-induced platelet aggregation* (TCIPA). Sel tumor juga akan terlindungi dari TNF-α karena coating dari trombosit. Trombosit menginduksi resistensi terhadap anoikis *in vitro* dan sangat penting untuk metastasis *in vivo* dengan mengaktifkan defosforilasi YAP1 yang dimediasi RhoA-MYPT1-PP1 dan mempromosikan translokasi nuklirnya untuk menghambat apoptosis.[37]

Studi saat ini mengusulkan bahwa trombosit mampu memperbesar sel tumor dengan pemindahan komponen struktural dan penyambungan RNA khusus dalam sinyal terkait tumor, yang dapat menyebabkan perubahan fenotip merugikan dari proliferasi yang lebih tinggi, *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), dan *stem-like features*. Jadi, ada kemungkinan hubungan biologis antara jumlah trombosit yang lebih tinggi dan peningkatan risiko kanker paru. Menariknya, β-selektin, sebuah molekul adhesi penting yang diekspresikan pada permukaan trombosit teraktivasi, lebih tinggi diekspresikan pada adenokarsinoma paru dan karsinoma sel skuamosa dibandingkan pada populasi sehat. Hasil ini menunjukkan peran penting trombosit dalam karsinogenesis paru. [38]

2.4.4 Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)

Inflamasi kronis merupakan predisposisi dari berbagai jenis kanker. Berbagai penelitian telah menunjukan keterkaitan antara nilai NLR atau jumlah neutrofil dengan prognosis pada penderita kanker. Peningkatan NLR prakemoterapi dapat menunjukkan prognosis yang buruk pada pasienkanker paru. Sulit untuk membandingkan hanya jumlah neutrofil atau jumlah leukosit saja untuk mengetahui prognosis kanker, karena terdapat keterbatasan dalam mengetahui progres tumor. [39]

Peningkatan nilai NLR dapat disebabkan oleh peningkatan jumlah neutrofil urunan jumlah limfosit. Neutrofil yang merupakan sel imun terbanyak ubuh manusia, memiliki peranan dalam inflamasi terkait kanker. tan jumlah neutrofil dilaporkan memiliki keterkaitan dengan survival yang da pasien KPKBSK. Penurunan jumlah limfosit berkorelasi dengan invasi

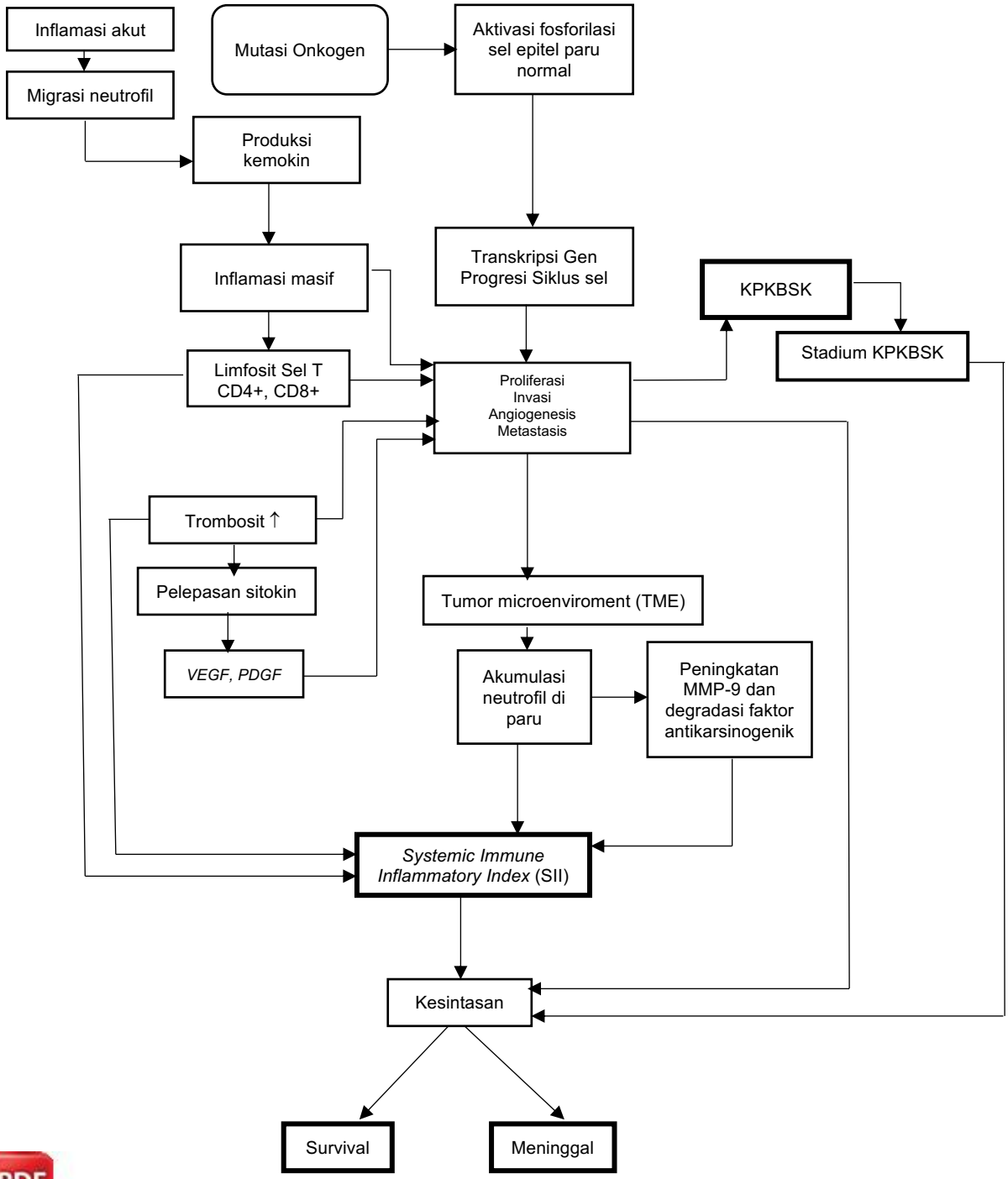
Optimized using
trial version
www.balesio.com

vaskular dan limfatik serta rekurensi padaKPKBSK. [39]

NLR sendiri merupakan suatu biomarker inflamasi yang mudah digunakan. Mengingat peran neutrofil dan limfosit dalam pertumbuhan tumor, perubahan NLR dapat mencerminkan status anti tumor. Peningkatan NLR menunjukkan penurunan efek antitumor dari sistem imunitas tubuh. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan NLR merupakan indikator hematologi yang dapat diandalkan terhadap prognosis buruk pada KPKBSK [40]

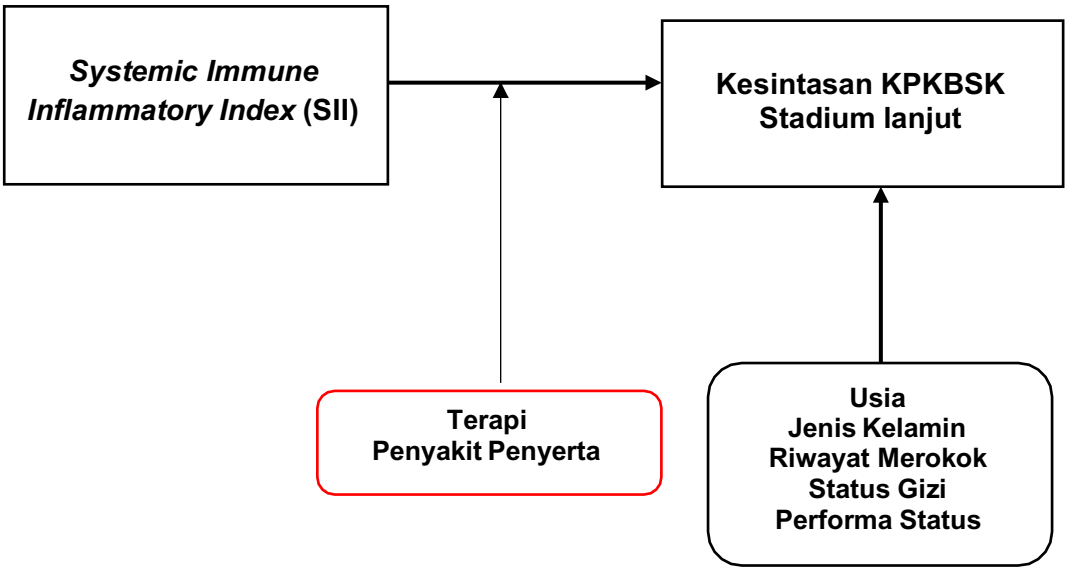
Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.5 Kerangka Teori



Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.6 Kerangka Konsep



: Variabel bebas

: Variabel tergantung

: Variabel Perancu

: Variabel antara

Optimized using
trial version
www.balesio.com