

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Non-Hodgkin Lymphoma

2.1.1 Definisi

Lymphoma adalah sekumpulan penyakit akibat keganasan limfosit yang terakumulasi pada nodus lymphoid serta memberikan gambaran klinis yang khas berupa lymphadenopathy. Penyakit ini dapat terjadi di seluruh tubuh karena terkadang sel-sel ini menyebar melalui peredaran darah atau menginfiltrasi organ-organ di luar jaringan lymphoid. Secara umum, lymphoma dibagi menjadi dua, yaitu Hodgkin Lymphoma (HL) dan Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Pembagian ini dilakukan berdasarkan gambaran histologis, di mana pada Hodgkin Lymphoma didapati sel Reed-Sternberg (Hoffbrand *et al*, 2006).

Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) merupakan sekelompok keganasan primer limfosit yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T, dan kadang (amat jarang) berasal dari sel NK (*natural killer*) yang berada dalam sistem limfe (Reksodiputro, 2009). NHL yang paling umum terjadi berasal dari sel limfosit B (Hoffbrand *et al*, 2006). Limfosit yang abnormal ini kemudian berkumpul di nodus lymphoid atau di organ lymphoid seperti limpa dan tonsil, sehingga membentuk massa yang disebut tumor. Tumor tumbuh dan menginvasi ruangan sekitarnya, mengambil pasokan oksigen dan nutrisi untuk organ dan jaringan sekitarnya (Crosta, 2009).

Penyakit ini sangat heterogen, baik tipe histologis, gejala, perjalanan klinis, respon terhadap pengobatan, maupun prognosis. Pada NHL, sebuah limfosit

berproliferasi secara tak terkendali yang mengakibatkan terbentuknya tumor. Seluruh sel NHL berasal dari satu sel limfosit, sehingga semua sel dalam tumor pasien NHL sel B memiliki immunoglobulin yang sama pada permukaan selnya (Reksodiputro, 2009).

2.1.2 Patogenesis

Sebagaimana dijelaskan, lymphoma terjadi ketika sel limfosit berubah menjadi sel yang ganas. Normalnya, ketika tubuh terpajan oleh zat asing, sistem kekebalan tubuh seperti sel limfosit T dan B yang matur akan berproliferasi menjadi suatu sel yang disebut imunoblas T atau imunoblas B. Transformasi ini terjadi di kelenjar getah bening (Reksodiputro, 2009).

Pada NHL, proses proliferasi ini berlangsung secara berlebihan dan tidak terkendali. Hal ini disebabkan oleh terjadinya mutasi pada gen limfosit tersebut. Proliferasi berlebihan ini menyebabkan beberapa perubahan, yaitu: 1) ukuran sel limfosit membesar, 2) kromatin menjadi lebih halus, 3) nukleoli terlihat, dan 4) protein permukaan sel mengalami perubahan. Maka jadilah sel limfosit berubah menjadi sel yang ganas, atau disebut limfoma (Reksodiputro, 2009).

2.1.3 Etiologi dan Faktor Resiko

Menurut Reksodiputro (2009), etiologi sebagian besar NHL tidak diketahui. Namun ada beberapa faktor resiko NHL, yaitu:

- Infeksi virus. Virus yang sering dihubungkan dengan NHL yaitu Epstein-Barr Virus (EBV), yang ditemukan pada 95% pasien Burkitt Lymphoma, serta human T-cell leukemia/lymphoma virus (HTLV-1)
- Defisiensi imun. 25% kelainan herediter langka yang berhubungan dengan terjadinya NHL antara lain:

- Severe combined immunodeficiency
- Hypogamma globulinemia
- Common variable immunodeficiency
- Wiskott-Aldrich syndrome, dan
- Ataxia-telangiectasia

Kelainan-kelainan ini juga sering dihubungkan dengan infeksi EBV.

- Paparan lingkungan dan pekerjaan. Beberapa pekerjaan yang sering dihubungkan dengan resiko tinggi lymphoma adalah peternak serta pekerja hutan dan pertanian. Hal ini disebabkan adanya paparan herbisida dan pelarut organik.
- Diet dan paparan lainnya. Resiko lymphoma meningkat pada orang yang mengkonsumsi makanan tinggi lemak hewani, merokok, dan yang terkena paparan ultraviolet.
- Faktor genetik

2.1.4 Klasifikasi

Klasifikasi histologis NHL yang kerap digunakan adalah klasifikasi *Working Formulation* yang membagi NHL menjadi kategori low, intermediate, dan high. Seiring dengan berkembangnya ilmu pengetahuan mengenai sistem imunitas dan abnormalitas genetic, klasifikasi yang sering digunakan adalah klasifikasi dari *World Health Organization (WHO)/Updated Revised European American Lymphoma (REAL)* sebagaimana tercantum dalam Tabel 2.1. Klasifikasi ini membedakan lymphoma menurut asalnya, sel B serta sel T dan sel NK, serta membagi lymphoma berdasarkan sel precursor immature atau sel mature. (Vujovic, 2010)

Tabel 2.1 Klasifikasi Histologis Non Hodgkin Lymphoma Menurut REAL/WHO

B-CELL NEOPLASMS	T AND NK-CELL NEOPLASMS
Precursor B-cell neoplasm	Precursor T-cell neoplasm
Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (precursor B-acute lymphoblastic leukemia)	Precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoma (precursor T-acute lymphoblastic leukemia)
Mature (peripheral) B-neoplasms	Mature (peripheral) T neoplasms
B-cell chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma	T-cell chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma
B-cell prolymphocytic leukemia	T-cell prolymphocytic leukemia
Lymphoplasmacytic lymphoma [‡]	T-cell granular lymphocytic leukemia
Splenic marginal zone B-cell lymphoma (\pm villous lymphocytes)*	Aggressive NK leukemia
Hairy cell leukemia	Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV-1+)
Plasma cell myeloma/plasmacytoma	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type [#]
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type	Enteropathy-like T-cell lymphoma ^{**}
Nodal marginal zone B-cell lymphoma (\pm monocytoid B cells)*	Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma*
Follicular lymphoma	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*
Mantle cell lymphoma	Mycosis fungoides/Sézary syndrome
Diffuse large B-cell lymphoma	Anaplastic large cell lymphoma, T/null cell, primary cutaneous type
Mediastinal large B-cell lymphoma	Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise characterized
Primary effusion lymphoma [†]	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Burkitt's lymphoma/Burkitt cell leukemia [§]	Anaplastic large cell lymphoma, T/null cell, primary systemic type

[‡] Formerly known as lymphoplasmacytoid lymphoma or immunocytoma
^{||} Entities formally grouped under the heading large granular lymphocyte leukemia of T- and NK-cell types
^{*} Provisional entities in the REAL classification
[†] Not described in REAL classification
[§] Includes the so-called Burkitt-like lymphomas
^{**} Formerly known as intestinal T-cell lymphoma
[#] Formerly known as angiocentric lymphoma

2.1.5 Stadium Penyakit

Penentuan stadium penyakit sangat penting untuk terapi dan menilai prognosis. Staging dilakukan menurut Costwolds (1990) yang merupakan modifikasi dari klasifikasi Ann Arbor (1971).

Tabel 2.2 Stadium Lymphoma Menurut Ann Arbor yang Telah Dimodifikasi oleh Costwolds

Stadium	Keterlibatan/Penampakan
I	Kanker mengenai 1 regio kelenjar getah bening atau 1 organ ekstralimfatik (IE)
II	Kanker mengenai ≥ 2 regio yang berdekatan atau 2 regio yang letaknya berjauhan tapi masih dalam sisi diafragma yang sama (IIE)
III	Kanker telah mengenai kelenjar getah bening pada 2 sisi diafragma (III), dapat disertai lien (IIIs), atau keterlibatan 1 organ ektranodal (IIIE), atau keduanya (IIISE)
IV	Kanker bersifat difus dan telah mengenai 1 atau lebih organ ekstralimfatik

2.1.6 Diagnosis

Pendekatan diagnostik untuk Non-Hodgkin Lymphoma menurut Reksodiputro (2009) dapat dilihat pada Tabel 2.3 berikut.

Tabel 2.3 Pendekatan Diagnostik Non-Hodgkin Lymphoma

Anamnesis	<ul style="list-style-type: none"> • Pembesaran kelenjar getah bening dan malaise umum - Berat badan menurun 10% - Demam tinggi 38°C selama 1 minggu, tanpa sebab - Berkeringat di malam hari • Keluhan anemia • Keluhan organ (misal: lambung, nasofaring) Khusus • Penyakit autoimun (SLE, Sjogren syndrome, Rheumatoid • Kelainan darah • Infeksi (toksoplasma, mononucleosis, tuberkolosis, HIV/AIDS)
Pemeriksaan Fisik	<ul style="list-style-type: none"> • Pembesaran Kelenjar Getah Bening • Kelainan/pembesaran organ • Performance status: ECOG atau WHO/Karnofsky
Pemeriksaan Penunjang	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratorium Rutin: Pemeriksaan Darah Tepi, Urinalisis lengkap, Faal hati • Biopsi Biopsi dilakukan pada 1 kelenjar getah bening yang paling representative, superfisial, dan perifer. Spesimen kelenjar kemudian diperiksa: <ul style="list-style-type: none"> - Rutin: histopatologi → Klasifikasi <i>Working Formulation</i> dan REAL/WHO - Khusus: Immunoglobulin permukaan, histo/sitokimia Diagnosis ditegakkan berdasarkan histopatologi • Aspirasi sumsum tulang (BMP) • Radiologi • Konsultasi THT: bila Waldeyer Ring terkena, dilakukan gastroskopi atau foto saluran cerna atas dengan kontras • <i>Immunophenotyping</i>: Parafin panel: CD20, CD3

2.1.7 Terapi

Terapi untuk Non-Hodgkin Lymphoma ada berbagai macam, disesuaikan dengan klasifikasi dan stadium penyakit. Menurut Santoso (2004) dan Reksodiputro (2009), terapi yang dapat dilakukan adalah sebagai berikut.

Tabel 2.4 Terapi Non-Hodgkin Lymphoma

<p>Derajat Keganasan Rendah (Indolen)</p>	<p>Stadium I-II</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapi dengan dosis radiasi 2500 – 4000 cGy pada lokasi yang terlibat • Kemoterapi CVP jika diperlukan <p>Stadium III - IV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tanpa terapi (<i>wait and see</i>): Terapi diberikan bila ada gejala sistemik, perkembangan tumor yang cepat, atau komplikasi akibat perkembangan tumor • Rituximab, sebagai <i>first-line therapy</i> diberikan tunggal atau kombinasi • Fludarabin, memberikan respon sampai 50% pada pasien yang telah diobati/kambuh • Kemoterapi kombinasi: Protokol kombinasi yang sering digunakan pada keadaan ini yaitu CVP
<p>Derajat Keganasan Sedang/Tinggi (Agresif)</p>	<p>Stadium I</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapi • Adjuvant Bedah • Kemoterapi kombinasi dengan regimen tyang mengandung Doxorubicin (CHOP/CHVmP/BV) minimal 3 siklus, dan dilanjutkan dengan IFRT pada daerah <i>bulky</i> <p>Stadium II – IV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kemoterapi parenteral kombinasi • Radioterapi berperan untuk tujuan paliasi

CVP: Cyclophosphamide, Vincristin, dan Prednisone

CHOP: Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristin, dan Prednisone

CHVmP/BV: Cyclophosphamide, Doxorubicin, Teniposide dan Prednisone + Bleomycin dan Vincristine pada mid-interval

IFRT: Involved-Field Radiation Therapy

2.2. Kemoterapi

Kemoterapi adalah pengobatan kanker secara oral maupun intravena dengan menggunakan obat-obatan yang bertujuan untuk membunuh atau memperlambat pertumbuhan sel kanker. Obat-obatan yang digunakan adalah obat-obatan sitostatika, yaitu pengobatan sistemik yang bekerja menekan pertumbuhan dan multiplikasi sel. Obat sitostatik mempunyai efek primer pada

sintesis atau fungsi makromolekul, yaitu mempengaruhi DNA, RNA, atau protein yang berperan dalam pertumbuhan sel kanker sehingga sel kanker menjadi mati (Abdulmuthalib, 2009).

Pada sejarah awal penggunaan kemoterapi digunakan satu jenis sitostatika. Namun, dalam perkembangannya kini, umumnya dipergunakan kombinasi sitostatika, atau disebut regimen kemoterapi, dalam usaha untuk mendapatkan khasiat lebih besar.

Kemoterapi pada Non-Hodgkin lymphoma merupakan terapi utama dan dapat diberikan pada semua stadium dengan regimen yang sesuai. Kemoterapi kombinasi terutama digunakan untuk memberikan hasil yang cepat., Kemoterapi tunggal atau kombinasi menghasilkan respon cukup baik (60-80%) dan terapi ini diteruskan hingga mencapai hasil maksimum (Reksodiputro, 2009)

2.2.1 Jenis Kemoterapi pada Non-Hodgkin Lymphoma

2.2.1.1 Cyclophosphamide

Cyclophosphamide merupakan golongan alkilator yang paling banyak digunakan. Obat ini bersifat nonspesifik terhadap siklus sel dan efektif terhadap penyakit Non-Hodgkin Lymphoma, terutama dalam kombinasi dengan kortikosteroid dan Vincristine.

Cyclophosphamide merupakan pro drug yang dalam tubuh mengalami konversi oleh enzim sitokrom P-450 menjadi 4-hydroxycyclophosphamide dan aldophosphamide yang merupakan obat aktif. Efek cyclophosphamide dipengaruhi oleh penghambat atau perangsang enzim metabolismenya. Sebaliknya, cyclophosphamide sendiri merupakan perangsang enzim mikrosom, sehingga dapat mempengaruhi aktivitas obat lain. Obat ini dapat menyebabkan anoreksia disertai mual dan muntah (Nafrialdi, 2009)

Berdasarkan Pocket Guide to Chemotherapy Protocols (2010), dosis cyclophosphamide yang diberikan pada pasien NHL intermediate grade adalah 750 mg/m² secara intravena pada hari pertama siklus kemoterapi. Dosis ini memiliki tingkat emetogenisitas level 3, dengan frekuensi emesis 30 – 90%. (Oncology Nursing Society, 2010)

2.2.1.2 Doxorubicin

Doxorubicin termasuk golongan antibiotik antrasiklin. Mekanisme kerja doxorubicin melalui tiga mekanisme utama, yaitu (Katzung, 2006):

1. Memiliki afinitas tinggi sehingga mampu mengikat DNA secara interkalasi dengan menghambat topoisomerase II dan mencegah sintesis DNA dan RNA,
2. Berikatan pada membran sel kanker sehingga menyebabkan perubahan kondisi cairan sel dan transport ion,
3. Membentuk radikal bebas semikuinon dan radikal oksigen sehingga meningkatkan proses apoptosis.

Meskipun memiliki khasiat antikanker yang tinggi, penggunaan doxorubicin dalam kemoterapi kini semakin terbatas karena efek sampingnya yang telah diketahui berupa toksisitas pada jantung, ginjal, paru, testis, dan hematologi (Patil dan Balaraman, 2011).

2.2.1.3 Vincristin

Vincristin merupakan golongan alkaloid murni yang berasal dari tanaman *Vinca Rosea*. Obat ini terutama berguna pada leukemia limfoblastik akut dan leukemia sel induk, limfoma maligna, serta neoplasma pada anak. Vincristin sering digunakan dalam kombinasi dengan antikanker lain karena jarang

menyebabkan depresi hematologik. Bila digunakan sebagai obat tunggal, cepat menimbulkan relaps (Nafrialdi, 2009).

2.2.1.4 Prednisone

Prednisone termasuk dalam antagonis hormone steroid. Mekanisme kerjanya yaitu berikatan dengan reseptor sitoplasma, sehingga terbentuk kompleks hormone-reseptor yang telah mengalami modifikasi dan kemudian ditranslokasi ke tempat kerjanya (*site of action*), yaitu di kromatin yang terletak di dalam inti sel.

2.2.2 Mekanisme Kerja Kemoterapi

Obat-obat kemoterapi bekerja pada DNA yang merupakan komponen utama gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel, dengan cara menghambat pembelahan dan proliferasi sel dengan tujuan meningkatkan apoptosis sel. Mekanisme kerjanya adalah sebagai berikut (Ujianto, 2010):

1. Menghambat atau mengganggu sintesa DNA dan atau RNA dengan cara menghambat ketersediaan purin dan pirimidin.
2. Merusak replikasi DNA dengan adanya grup alkil yang tidak stabil.
3. Mengganggu transkripsi DNA dengan cara ikatan langsung obat dengan DNA.
4. Mencegah mitosis dengan cara mengikat tubulin dan mencegah pembentukan spindle mitosis.

2.2.3 Efek Samping Kemoterapi

Menurut Abdulmuthalib (2009), obat sitotoksik menyerang sel-sel kanker yang sifatnya cepat membelah. Namun, terkadang obat ini juga memiliki efek pada sel-sel tubuh normal yang juga mempunyai sifat cepat membelah seperti

rambut, mukosa (selaput lendir), sumsum tulang, kulit, dan sperma. Obat ini juga dapat bersifat toksik pada beberapa organ seperti jantung, hati, ginjal dan sistem syaraf. Berikut ini beberapa efek samping yang sering ditemui pada pasien :

- **Supresi Sumsum Tulang**
Trombositopenia, anemia, dan leukopenia adalah efek samping yang terjadi akibat kemoterapi
- **Mukositis**
Mukositis dapat terjadi pada rongga mulut (stomatitis), lidah (glossitis), tenggorok (esofagitis), usus (enteritis) dan rektum (proktitis). Umumnya mukositis terjadi pada hari ke 5-7 setelah kemoterapi.
- **Mual dan Muntah**
Mual dan muntah terjadi karena peradangan dari sel-sel mukosa (mukositis) yang melapisi saluran cerna. Muntah dapat terjadi secara akut, dalam 0-24 jam setelah kemoterapi, atau tertunda , 24-96 jam setelah kemoterapi.
- **Diare**
Diare disebabkan karena kerusakan sel epitel saluran cerna sehingga absorpsi tidak adekuat. Obat golongan antimetabolit adalah yang menimbulkan diare.
- **Alopesia**
Kerontokan rambut sering terjadi pada kemoterapi akibat efek letal obat terhadap sel-sel folikel rambut.
- **Infertilitas**
Spermatogenesis dan pembentukan folikel ovarium merupakan hal yang rentan terhadap efek toksik obat antikanker. Pria yang mendapat kemoterapi seringkali produksi spermanya menurun.

Efek samping yang terjadi berhubungan dengan dosis, lama terapi, jenis obat, dan respon individual (Marbawani, 2009). Penelitian Ahmadi dan Esmaeli (2011) menyatakan bahwa efek samping pada pasien dengan kemoterapi Docetaxel setiap 3 minggu, rata-rata terjadi setelah pasien menjalani 3 bulan kemoterapi.

2.3 Status Nutrisi

Status nutrisi adalah keadaan tubuh sebagai akibat konsumsi makanan dan penggunaan zat gizi. Status nutrisi dipengaruhi oleh konsumsi makanan dan penggunaan zat-zat gizi di dalam tubuh. Bila tubuh memperoleh cukup zat-zat gizi dan digunakan secara efisien akan tercapai status nutrisi optimal yang memungkinkan pertumbuhan fisik, perkembangan otak, kemampuan kerja dan kesehatan secara umum pada tingkat setinggi mungkin (Almatsier, 2004).

Status nutrisi merupakan bagian terpenting dari status kesehatan seseorang. Kemunduran status nutrisi dapat menimbulkan komplikasi dan menghambat terapi kuratif. Menilai status nutrisi seseorang dapat memberikan gambaran tentang baik atau tidaknya status nutrisi orang tersebut (Gibson, 2005).

Status nutrisi yang optimal dapat dicapai dengan keseimbangan antara asupan gizi dan kebutuhan gizi. Asupan gizi dipengaruhi oleh asupan makan dan penyerapan zat gizi dalam tubuh, sedangkan kebutuhan gizi dipengaruhi oleh pertumbuhan tubuh, pemeliharaan tubuh, stress psikologis, dan penyakit infeksi maupun bukan infeksi (Hammond, 2008).

2.4 Penilaian Status Nutrisi

Penilaian status nutrisi merupakan penjelasan yang berasal dari data yang diperoleh melalui riwayat makanan, laboratorium, antropometrik, ataupun

pemeriksaan klinis, untuk menemukan suatu populasi atau individu yang memiliki risiko status nutrisi kurang maupun status nutrisi lebih (Hartriyanti dan Triyanti, 2007). Penilaian status nutrisi dapat dilakukan pada salah satu dari empat bentuk berikut ini, yaitu survey, surveillance, screening, atau intervensi. (Gibson, 2005)

Identifikasi individu yang kekurangan gizi akibat suatu intervensi dapat dilakukan dengan skrining status nutrisi. Pada skrining, pengukuran pada seseorang dibandingkan dengan titik ambang yang telah ditentukan sebelumnya. Penilaian ini dapat dilakukan menggunakan parameter yang sederhana dan murah, sehingga bisa dilakukan dengan cepat pada skala yang besar. (Gibson, 2005)

2.4.1 Pengukuran Antropometri

Istilah pengukuran antropometri pertama kali muncul pada *Body Measurement and Human Nutrition* (Brožek, 1956) dan kemudian didefinisikan Jelliffe (1966) sebagai pengukuran terhadap variasi dimensi fisik dan komposisi besaran tubuh manusia pada tingkat usia dan derajat nutrisi yang berbeda. Saat ini, pengukuran antropometri digunakan secara luas untuk penilaian status nutrisi, baik pada tingkat individu maupun populasi. Salah satu keuntungan pengukuran antropometri adalah antropometri merupakan rangkuman lengkap tentang paparan yang telah lampau, proses yang terjadi saat ini, serta perkiraan keadaan di masa mendatang. (Gibson, 2005)

Ada berbagai macam parameter yang digunakan dalam antropometri, antara lain umur, berat badan, dan tinggi badan. Parameter ini kemudian dikombinasikan menjadi suatu indeks antropometri yang digunakan untuk menginterpretasikan status nutrisi seseorang. Salah satu indeks antropometri

yang paling umum dan mudah digunakan adalah pengukuran indeks massa tubuh (IMT). (Supriasa, 2002)

IMT merupakan indeks yang sederhana, murah, cepat, dan tidak invasif untuk memantau status nutrisi orang dewasa. IMT relatif tidak bias dengan tinggi badan dan berkorelasi dengan pengukuran komposisi lemak secara laboratoris pada dewasa muda maupun orang tua. Saat ini, IMT digunakan secara internasional untuk mengkategorikan overweight dan obesitas pada orang dewasa. (Gibson, 2005)

Menurut Syam (2009), IMT didapat perbandingan antara berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan kuadrat dalam meter.

$$\text{IMT} = \text{berat badan (kg)} / (\text{tinggi badan})^2(\text{m}^2)$$

Berdasarkan IMT pasien tersebut dapat ditentukan status nutrisinya. Berbagai klasifikasi digunakan untuk menentukan status nutrisi seseorang yang sering digunakan adalah klasifikasi oleh WHO untuk orang dewasa Asia dimana nilai normal IMT adalah 18,5 sampai 22,9.

Tabel 2.5 Klasifikasi pengukuran indeks massa tubuh (IMT) pada orang dewasa Asia. (Klasifikasi WHO)

Klasifikasi	IMT
Underweight	<18,5
Normal	18,5-22,9
Overweight	≥23
Beresiko	23-24,9
Obese	≥ 25

- Efek Keganasan terhadap Indeks Massa Tubuh (IMT)
Malnutrisi dan kaheksia pada pasien dengan keganasan disebabkan oleh kurangnya asupan makanan akibat efek samping terapi antikanker merupakan

masalah yang signifikan. Malnutrisi dapat mempengaruhi kualitas hidup yang buruk, penurunan respon terhadap pengobatan, peningkatan resiko akibat toksisitas kemoterapi, dan penurunan kelangsungan hidup pasien dengan keganasan (Gupta, 2010). Perubahan berat badan mendadak menunjukkan perubahan balans cairan yang mendadak. Sedang perubahan berat badan jangka lama menunjukkan perubahan massa real jaringan tubuh (Syam, 2009). Berat badan menggambarkan jumlah dari protein, lemak, air dan mineral pada tulang. Adanya tumor dapat menurunkan jaringan lemak dan otot, khususnya terjadi pada orang kekurangan gizi (Supriasa dkk, 2001).

Metabolisme berkaitan erat dengan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Pada pasien dengan keganasan, metabolisme tersebut mengalami perubahan dan berpengaruh pada terjadinya penurunan berat badan. Hipermetabolisme sering terjadi pada pasien keganasan. Peningkatan metabolisme pada keganasan kemungkinan akibat tubuh tidak mampu beradaptasi dengan asupan makanan yang rendah.

Tabel 2.6 Perubahan Metabolisme pada Pasien

Protein	Karbohidrat	Lemak
↑ turn-over	Intoleransi glukosa	↑lipolisis
↓sintesis di otot	Resistensi insulin	↓lipogenesis
↑proteolisis di otot	Gangguan sekresi insulin	hiperlipidemia
↑sintesis di hati	↑produksi glukosa	↑asam lemak bebas
Asam amino tidak normal	↑aktivitas siklus kori	↓aktivitas lipoprotein lipase

a. Perubahan metabolisme karbohidrat

Perubahan metabolisme karbohidrat yang sering terjadi adalah intoleransi glukosa, diduga akibat dari peningkatan resistensi insulin dan pelepasan insulin yang tidak adekuat. Peningkatan resistensi insulin dimediasi oleh sitokin seperti TNF- α melalui fosforilasi reseptor insulin dan substrat reseptor insulin serta

menurunkan ekspresi transporter glukosa (GLUT-4). Gangguan metabolisme karbohidrat yang lain yaitu terdapat peningkatan asam laktat dan peningkatan aktivitas siklus kori (Sutandyo, 2009).

b. Perubahan metabolisme protein

Metabolisme protein pada pasien keganasan yaitu terjadi peningkatan protein *turn-over*, peningkatan sintesis protein di hati, penurunan sintesis protein di otot skelet dan peningkatan pemecahan protein otot yang berakibat terjadinya *wasting*. Deplesi massa otot skelet merupakan perubahan yang paling penting pada kaheksia kanker. Sitokin yang berperan adalah TNF- α , IL-6, dan IFN- γ (Sutandyo, 2009).

c. Perubahan metabolisme lemak

Pada kaheksia kanker terjadi deplesi jaringan lemak paling besar yaitu sekitar 85% baik melalui peningkatan lipolisis atau penurunan lipogenesis. Perubahan metabolisme lemak terjadi melalui peningkatan mobilisasi lipid, penurunan lipogenesis, dan penurunan aktivitas lipoprotein lipase (LPL). Peran dari sitokin TNF- α , IL-6, IL-1 α , IFN- γ adalah menghambat enzim LPL, sehingga lipogenesis juga terhambat. TNF- α dapat secara langsung menstimulasi lipolisis dengan cara mengaktivasi *mitogen-activated protein kinase* (MEK) dan *extracellular signal-related kinase* (ERK) serta dengan peningkatan AMP siklik intraseluler. Sedangkan LMF (lipid mobilizing factor) yang ditemukan pada urin penderita kaheksia kanker, secara langsung menstimulasi lipolisis melalui interaksi dengan adenilat siklase pada proses dependen GTP (Sutandyo, 2009).

- Efek kemoterapi terhadap indeks massa tubuh (IMT)

Kemoterapi mempunyai manfaat, resiko, maupun efek samping (Marbawani, 2009). Efek samping yang timbul secara langsung terjadi dalam

waktu 24 jam pengobatan, berupa gejala gastrointestinal, mual dan muntah yang hebat akibat peradangan dari sel-sel mukosa yang melapisi pencernaan, sehingga akan mempengaruhi asupan makan dan berkontribusi pada terjadinya malnutrisi. Ditambah lagi dengan adanya mukositis pada rongga mulut (stomatitis), lidah (glossitis), tenggorok (esofagitis), usus (enteritis), dan rektum (proktitis) dan juga diare akibat kerusakan sel epitel pencernaan (Abdulmuthalib, 2009).

Kehilangan berat badan yang parah akan terlihat dalam jangka panjang pada pasien kanker (Gupta, 2010). Malnutrisi dan kaheksia pada pasien kanker, yang disebabkan oleh kurangnya asupan makanan akibat efek samping terapi anti kanker, merupakan masalah yang signifikan. Efek samping yang terjadi berhubungan dengan dosis, lama terapi, jenis obat, dan respon individual (Marbawani, 2009).

2.4.2 Pemeriksaan Laboratorium

a. *Total Lymphocyte Count* (TLC)

Limfosit merupakan sel imun yang paling sering digunakan dalam menilai status nutrisi manusia (Gibson, 2005). Telah diketahui bahwa malnutrisi menyebabkan penurunan sistem kekebalan tubuh. Total Lymphocyte Count (TLC) merupakan parameter klinis fungsi kekebalan tubuh yang sering digunakan dalam penilaian status nutrisi. TLC merupakan parameter fungsi kekebalan tubuh yang mencerminkan baik sel B maupun sel T (Al-Saran, 2009). TLC dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$TLC = \frac{\text{Limfosit (\%)} \times \text{Leukosit (sel/mm}^3\text{)}}{100}$$

TLC diklasifikasikan menggunakan cut-off point 1200 sel/mm³ di mana TLC < 1200 sel/mm³ diklasifikasikan sebagai malnutrisi dan TLC > 1200 sel/mm³ memiliki status nutrisi baik. (Scheunemann, 2011)

- Efek keganasan terhadap limfosit
Imunodefisiensi yang dimediasi oleh sel pada pasien kanker, seringkali menunjukkan limfositopenia. Penurunan jumlah limfosit T dan total terjadi pada kanker tahap awal dan lanjut. Faktor yang terlibat dalam penurunan limfosit adalah penghambatan kronis endogenus IL-2, yang merupakan produksi dari limfosit T. Defisiensi endogenus IL-2 berhubungan dengan disfungsi seluler, terutama terjadi pada limfosit yang menginfiltrasi tumor. Kemudian limfosit yang dilepaskan oleh sel kanker beredar dalam darah dalam jumlah yang tinggi dan menyebabkan terjadinya supresi aktivitas IL-2. Penurunan ini merupakan akibat dari kanker terkait penghambatan produksi endogenus IL-2 dan penurunan progresif dalam sirkulasi limfosit (Romano *et al*, 2004).
- Efek kemoterapi terhadap limfosit
Obat kemoterapi bekerja secara sistemik sehingga dapat mempengaruhi sumsum tulang seluruh tubuh, akibatnya sel precursor dan sel diferensiasi dalam sumsum tulang, sel matur dan sirkulasi darah akan terkena dampak. Sel sistem hemopoetik mengalami kerusakan, mitosis menurun dan terjadi apoptosis sehingga dapat mengakibatkan menurunnya jumlah sel darah. Perubahan sistem hemopoetik adalah kematian sel embrional darah dalam beberapa minggu setelah terpapar kemoterapi ciplastin serta mempunyai sensitivitas yang berbeda. Sel darah merah paling sensitif diikuti sel darah putih dan megakariosit.

Sel leukosit yang paling sensitif adalah limfosit. Kemudian sel netrofil dan granulosit lainnya sedangkan sel darah yang kurang sensitif adalah trombosit (Aminullah, 2011).

