

# Hubungan rasio neutrofil limfosit dengan keparahan *taxane induced peripheral neuropathy* pada pasien kanker payudara

## *Correlation of neutrophil lymphocyte ratio and taxane induced peripheral neuropathy severity on breast cancer patients*

Hanandyasto Angganindya Pratama\*, Samekto Wibowo\*\*, Sekar Satiti\*\*, Kartika Widayati\*\*\*

\*KSM Saraf, RSUD Cilacap, Cilacap, Jawa Tengah

\*\*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

\*\*\*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

---

### ABSTRACT

---

**Keywords:**  
CIPN,  
neuropathy,  
breast cancer,  
chemotherapy,  
taxane

*Taxane induced peripheral neuropathy is very common in patients with breast cancer and can reach up to 80% of all patients receiving taxane therapy. The ratio of lymphocyte neutrophils (NLR) is a routine procedure performed to prove a systemic inflammatory response. This study aims to determine the correlation between the ratio of neutrophil lymphocytes to the severity of CIPN in breast cancer patients who received taxane chemotherapy. Retrospective cohort studies were performed by measuring the severity variable of neuropathy using National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version III neuropathy scale performed at the time of study, then for the neutrophil lymphocyte ratio derived from the patient's medical records prior to the first chemotherapy. Of the 72 candidate subjects, there were 69 subjects who could follow the study. The results of bivariate analysis of the ratio of neutrophil lymphocytes (NLR) to the severity of chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) found a significant correlation with sensory neuropathy ( $p = 0.045$ ,  $r = 0.242$ ) and motor neuropathy ( $p = 0.022$ ,  $r = 0.275$ ). In the analysis with ordinal logistic regression the NLR variable did not affect the severity of CIPN independently with  $p = 0.748$  and  $p = 0.422$  in sensory and motor neuropathy. The results of this study obtained a significant correlation between the ratio of neutrophil lymphocytes (NLR) to the severity of both sensory and motoric chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) in breast cancer patients receiving taxane chemotherapy, but with a relatively low correlation coefficient. In a multivariate analysis, NLR did not independently have a correlation with CIPN severity.*

---

### ABSTRAK

---

**Kata Kunci:**  
CIPN,  
neuropati,  
kanker payudara,  
kemoterapi,  
taxane

*Taxane induced peripheral neuropathy sangat sering ditemui pada pasien dengan kanker payudara dan dapat mencapai 80% dari keseluruhan pasien yang mendapat terapi taxane. Rasio neutrofil limfosit (RNL) adalah suatu prosedur yang rutin dilakukan untuk membuktikan suatu respons inflamasi sistemik. Untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap tingkat keparahan CIPN pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi taxane, dilakukan penelitian kohort retrospektif dengan melakukan pengukuran tingkat keparahan neuropati menggunakan skala neuropati National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) versi 3 yang dicatat pada saat studi, sedangkan rasio neutrofil limfosit diambil dari catatan medis pasien sebelum dilakukan kemoterapi yang pertama. Dari 72 calon subjek, ada 69 subjek yang dapat mengikuti penelitian. Hasil analisis bivariat rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap tingkat keparahan chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) mendapatkan korelasi yang bermakna terhadap neuropati sensorik ( $p = 0,045$ ,  $r = 0,242$ ) dan neuropati motorik ( $p = 0,022$ ,  $r = 0,275$ ). Pada analisis dengan regresi logistik ordinal menunjukkan variabel RNL tidak mempengaruhi tingkat keparahan CIPN secara independen dengan  $p = 0,748$  dan  $p = 0,422$  pada neuropati sensorik dan motorik. Hasil dari penelitian ini mendapatkan korelasi yang bermakna antara rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap keparahan chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) baik sensorik dan motorik pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi taxane, namun dengan koefisien korelasi yang tidak terlalu tinggi. Pada analisis multivariat, RNL tidak secara independen memiliki hubungan dengan tingkat keparahan CIPN.*

---

Correspondence:  
hanandyasto@gmail.com

## PENDAHULUAN

Neuropati perifer yang disebabkan oleh agen kemoterapi, atau yang dikenal sebagai *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN), merupakan kondisi yang terus meningkat jumlahnya.<sup>1</sup> *Chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN) merupakan kondisi yang didapat dari dosis kumulatif obat-obatan antikanker.<sup>2</sup> Gejala dapat muncul pada waktu tertentu selama penggunaan kemoterapi, atau pada pasien yang sudah selesai menggunakan agen kemoterapi. Hal ini menunjukkan bahwa masih terdapat kerusakan neuron bahkan setelah penghentian agen kemoterapi.<sup>3</sup>

*Taxane* merupakan salah satu obat yang penting pada penatalaksanaan pasien dengan kanker payudara.<sup>4</sup> *Taxane induced peripheral neuropathy* sangat sering ditemui pada pasien dengan kanker payudara dan dapat mencapai 80% dari keseluruhan pasien yang mendapat terapi *taxane*.<sup>4</sup>

Dalam beberapa waktu terakhir, rasio neutrofil limfosit telah digunakan untuk memprediksi prognosis pada pasien dengan kanker. Di mana angka rasio neutrofil limfosit (RNL) yang tinggi sebagai penanda prognosis yang jelek pada beberapa malignansi.<sup>5</sup> Rasio neutrofil limfosit (RNL) adalah suatu prosedur yang rutin dilakukan untuk membuktikan suatu respons inflamasi sistemik, yang nilainya didapat dari pembagian nilai neutrofil absolut dan limfosit absolut pada pemeriksaan darah lengkap.<sup>6</sup> Belum pernah dilakukan penelitian tentang hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap tingkat keparahan CIPN pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi *taxane* di Indonesia. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap tingkat keparahan CIPN pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi *taxane*.

## METODE

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni 2017 sampai dengan September 2017 dengan lokasi di ICC (Instalasi Tulip) RSUP Dr. Sardjito. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai jumlah sampel yang sesuai dengan yang telah ditentukan. Rancangan penelitian ini menggunakan studi kohort retrospektif untuk melihat hubungan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan tingkat keparahan CIPN pada pasien penderita kanker payudara yang mendapat kemoterapi *taxane*. Populasi dari penelitian ini adalah penderita kanker payudara yang telah menjalani kemoterapi dengan *taxane* di poli Tulip RSUP Dr. Sardjito, kemudian dilakukan pemeriksaan CIPN menggunakan skala neuropati *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) versi 3. Kriteria inklusi penelitian ini adalah: 1) penderita kanker payudara yang telah selesai menjalani kemoterapi

ketiga dengan menggunakan *taxane*, 2) umur penderita  $\geq 18$  tahun, 3) bersedia mengikuti penelitian ini dengan menandatangani surat persetujuan untuk ikut dalam penelitian, dan 4) memiliki catatan medis yang lengkap, memuat semua data dari variabel yang akan diteliti pada penelitian ini. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah: 1) pasien yang sudah terdiagnosis neuropati perifer dengan sebab yang lain pada pemeriksaan sebelumnya, 2) pasien dengan tanda infeksi, gangguan hati dan ginjal berat, serta mengalami penyakit saraf tertentu seperti stroke dan *guillain barre syndrome*, 3) alkoholisme, dan 4) mengalami penyakit arteri perifer.

Variabel tergantung dari penelitian ini adalah CIPN. Variabel bebas utama dalam penelitian ini adalah rasio neutrofil limfosit (RNL). Variabel bebas lain yang juga diteliti pada penelitian ini antara lain kadar kreatinin serum, fungsi hati, umur, indeks massa tubuh, riwayat diabetes melitus, jenis kemoterapi *taxane*, agen kemoterapi lain, dosis kumulatif paclitaxel dan docetaxel, dan status reseptor tumor. Pengolahan data diawali dengan pengambilan dan pengumpulan data. Data dicatat pada kuesioner yang telah dipersiapkan. Peneliti menggunakan skala neuropati NCI-CTC versi 3 untuk menilai tingkat keparahan CIPN pada saat pasien menjalani kemoterapi, minimal pada kemoterapi yang ketiga. Data laboratorium sebelum kemoterapi didapatkan dari rekam medis pasien. Data yang diperoleh digunakan dalam perhitungan statistik. Analisis data dan perhitungan statistik dilakukan secara komputerisasi.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setiap pasien dan keluarga yang terlibat sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan dan dimintakan persetujuannya dengan menandatangani *informed consent*.

## HASIL

Didapatkan 72 calon subjek, 2 subjek tidak menyetujui *informed consent*, 1 subjek dieksklusi karena telah didiagnosis dengan kelainan saraf sebelum mendapatkan kemoterapi. Jumlah subjek yang terpilih mengikuti penelitian ini berjumlah 69 orang.

Pada penelitian ini didapatkan rerata usia subjek pada penelitian ini adalah  $50,91 \pm 9,33$ . Usia minimal adalah 29 tahun dan usia maksimal adalah 80 tahun. Pada penelitian ini skor NCI-CTC versi 3 didapatkan neuropati sensorik dengan skor normal 0 sebanyak 26 subjek (37,7%), neuropati tingkat 1 sebanyak 30 subjek (43,5%), neuropati tingkat 2 sebanyak 11 subjek (15,9%), dan neuropati tingkat 3 sebanyak 2 subjek (2,9%). Pada penilaian neuropati motorik didapatkan skor normal 0 pada 66 subjek (95,7%), neuropati tingkat 2 pada 2 orang subjek (2,9%), dan neuropati tingkat 3 pada 1 subjek (1,4%). Tidak didapatkan neuropati tingkat

4 pada kedua kelompok. Kadar hemoglobin serum dengan rerata 12,00±1,61 g/dL. Median angka leukosit sebelum kemoterapi pertama pada subjek adalah 7,90 x 10<sup>3</sup> sel/μL, dengan nilai minimal adalah 4,50 x 10<sup>3</sup> sel/μL dan nilai maksimal adalah 14,93 x 10<sup>3</sup> sel/μL. Nilai median dari angka neutrofil absolut serum 4,72 x 10<sup>3</sup> sel/μL, dengan nilai minimal 2,34 x 10<sup>3</sup> sel/μL dan nilai maksimal 11,67 x 10<sup>3</sup> sel/μL. Nilai limfosit absolut dengan rerata 2,14±0,74 x 10<sup>3</sup> sel/μL. Nilai rasio neutrofil limfosit pada penelitian ini menunjukkan hasil dengan nilai median 2,34, dengan nilai minimal 0,90 dan maksimal 10,82.

Pada penelitian ini didapatkan pasien yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel sebanyak 38 subjek (55,1%) dan yang mendapatkan docetaxel sebanyak 31 subjek (44,9%). Median dosis kumulatif pada penggunaan paclitaxel adalah 1045mg, dengan nilai minimal dosis kumulatif sebesar 450mg dan nilai maksimal 2141mg. Median dosis kumulatif docetaxel yang didapatkan pada penelitian ini adalah 600mg, dengan nilai minimal 240mg dan nilai maksimal 1080mg. Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Hasil analisis bivariat pada angka leukosit terhadap tingkat keparahan *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN) mendapatkan korelasi yang tidak bermakna antara leukosit terhadap neuropati sensorik dengan nilai  $p = 0,531$ , namun didapatkan korelasi yang bermakna pada neuropati motorik dengan nilai  $p = 0,044$  dan  $r = 0,243$ . Analisis bivariat angka neutrofil absolut terhadap tingkat keparahan CIPN didapatkan korelasi yang tidak bermakna pada neuropati sensorik dengan nilai  $p = 0,209$ , namun didapatkan korelasi yang bermakna pada neuropati motorik dengan nilai  $p = 0,022$  dan  $r = 0,275$ . Analisis bivariat angka limfosit absolut terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan korelasi yang tidak bermakna pada neuropati sensorik dan motorik dengan masing-masing nilai  $p = 0,157$  dan  $p = 0,523$ .

Hasil analisis bivariat rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan korelasi yang bermakna terhadap neuropati sensorik ( $p = 0,045$ ,  $r = 0,242$ ) dan neuropati motorik ( $p = 0,022$ ,  $r = 0,275$ ).

Analisis bivariat jenis agen *taxane* terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan perbedaan yang bermakna terhadap neuropati sensorik dengan nilai  $p = 0,031$ . Hasilnya didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada neuropati motorik dengan nilai  $p = 0,432$ . Analisis bivariat dosis kumulatif terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan korelasi yang tidak bermakna dengan neuropati sensorik ( $p = 0,786$ ) dan neuropati motorik ( $p = 0,472$ ). Korelasi yang tidak bermakna juga didapatkan pada dosis docetaxel terhadap

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Rerata±SD	Median (Min-Maks)	n (%)
Umur (Tahun)	50,91±9,33		
Stadium Kanker			
1			2 (2,9)
2			11 (15,9)
3			36 (52,2)
4			13 (18,8)
Neuropati Sensorik			
0			26 (37,7)
1			30 (43,5)
2			11 (15,9)
3			2 (2,9)
Neuropati Motorik			
0			66 (95,7)
2			2 (2,9)
3			1 (1,4)
RNL			
< 3,5			53 (76,8)
≥ 3,5			16 (23,2)
ER			
positif			22 (31,9)
negatif			19 (27,5)
PR			
positif			15 (21,7)
negatif			26 (37,7)
HER2			
positif			19 (27,5)
negatif			22 (31,9)
Paclitaxel			38 (55,1)
Docetaxel			31 (44,9)
Kombinasi platinum			48 (69,6)
Kombinasi antrasiklin			46 (66,7)
Kombinasi agen lain			22 (31,9)
Riwayat DM			2 (2,9)
Hemoglobin	12,00±1,61		
Leukosit		7,90 (4,50-14,93)	
Neutrofil		4,72 (2,34-11,67)	
Limfosit	2,14±0,74		
RNL		2,34 (0,90-10,82)	
Albumin		4,47 (2,69-5,18)	
Kreatinin		0,76 (0,42-1,30)	
Bersihan Kreatinin		77,83 (32,30-143,92)	
Indeks Massa Tubuh	23,14±3,99		
Dosis Paclitaxel		1045 (450-2141)	
Dosis Docetaxel		600 (240-1080)	

Keterangan: RNL: Rasio Neutrofil Limfosit, ER: *estrogen receptor*, PR: *progesterone receptor*, HER2: *human epidermal growth factor receptor 2*, DM: diabetes mellitus.

neuropati sensorik ( $p=0,149$ ) dan neuropati motorik ( $p=0,293$ ). Analisis bivariat antara kelompok kombinasi dengan agen kemoterapi lain terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada neuropati sensorik dengan nilai  $p=0,331$  dan pada neuropati motorik dengan nilai  $p=0,229$ .

Analisis multivariat dilakukan pada variabel-variabel yang pada analisis bivariat memiliki nilai  $p < 0,25$ . Pada kelompok neuropati sensorik yaitu: jenis *taxane*, kombinasi agen antrasiklin, angka neutrofil absolut, dan rasio neutrofil limfosit. Pada kelompok

neuropati motorik yaitu: kombinasi agen platinum, kombinasi agen antrasiklin, kombinasi agen lain, kadar hemoglobin, angka neutrofil absolut, rasio neutrofil limfosit, dan kadar kreatinin.

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa hanya jenis *taxane* yang berhubungan secara independen terhadap keparahan neuropati sensorik pada populasi CIPN yang diakibatkan oleh kemoterapi *taxane* pada penelitian ini dengan  $p=0,037$ . Hal ini menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel memiliki kemungkinan yang lebih besar mengalami

Tabel 2. Analisis bivariat variabel bebas terhadap tingkat keparahan neuropati sensorik

Variabel	Tingkat keparahan neuropati sensorik				Nilai $p$
	0	1	2	3	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
RNL <sup>¶</sup>					
<3,5	22 (41,5%)	23 (43,4%)	8 (15,1%)	0 (0%)	0,099
≥3,5	4 (25%)	7 (43,8%)	3 (18,8%)	2 (12,5%)	
Jenis Taxane <sup>¶</sup>					
paclitaxel	9 (23,7%)	21 (55,3%)	7 (18,4%)	1 (2,6%)	0,031*
docetaxel	17 (54,8%)	9 (29%)	4 (12,9%)	1 (3,2%)	
Platinum <sup>¶</sup>					
Ya	19 (39,6%)	21 (43,8%)	7 (14,6%)	1 (2,1%)	0,486
Tidak	7 (33,3%)	9 (42,9%)	4 (19%)	1 (4,8%)	
Antrasiklin <sup>¶</sup>					
Ya	19 (41,3%)	22 (47,8%)	5 (10,9%)	0 (0%)	0,073
Tidak	7 (30,4%)	8 (34,8%)	6 (26,1%)	2 (8,7%)	
Agen lain <sup>¶</sup>					
Ya	7 (31,8%)	9 (40,9%)	6 (27,3%)	0 (0%)	0,331
Tidak	19 (40,4)	21 (44,7%)	5 (10,6%)	2 (4,3%)	

Keterangan: ¶: uji *Mann-Whitney*, \*bermakna pada  $p < 0,05$

Tabel 3. Analisis bivariat variabel bebas terhadap tingkat keparahan neuropati motorik

Variabel	Tingkat keparahan neuropati motorik			Nilai $p$
	0	2	3	
	n (%)	n (%)	n (%)	
RNL <sup>¶</sup>				
<3,5	53 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,001*
≥3,5	13 (81,3%)	2 (12,5%)	1 (6,3%)	
Jenis Taxane <sup>¶</sup>				
paclitaxel	37 (97,4%)	1 (2,6%)	0 (0%)	0,432
docetaxel	29 (93,5%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)	
Platinum <sup>¶</sup>				
Ya	45 (93,8%)	2 (4,2%)	1 (2,1%)	0,245
Tidak	21 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
Antrasiklin <sup>¶</sup>				
Ya	45 (97,8%)	1 (2,2%)	0 (0%)	0,207
Tidak	21 (91,3%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)	
Agen lain <sup>¶</sup>				
Ya	22 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,229
Tidak	44 (93,6%)	2 (4,3%)	1 (2,1%)	

Keterangan: ¶: uji *Mann-Whitney*, \*bermakna pada  $p < 0,05$



Tabel 4. Analisis korelatif variabel bebas terhadap tingkat keparahan neuropati sensorik

Variabel	Koefisien korelasi (r)	Nilai p
Stadium kanker	-0,054	0,679
Usia	0,048	0,697
Kadar Hb	0,077	0,529
Leukosit	0,077	0,531
Neutrofil	0,153	0,209
Limfosit	-0,172	0,157
Rasio Neutrofil Limfosit	0,242	0,045*
Albumin	-0,108	0,590
Kreatinin	-0,014	0,906
Bersihan kreatinin	0,004	0,975
Indeks massa tubuh	-0,046	0,708
Dosis paclitaxel	0,045	0,786
Dosis docetaxel	0,265	0,149

Keterangan: \*bermakna pada  $p < 0,05$

Tabel 5. Analisis korelatif variabel bebas terhadap tingkat keparahan neuropati motorik

Variabel	Koefisien korelasi (r)	Nilai p
Stadium kanker	-0,109	0,398
Usia	-0,078	0,523
Kadar Hb	0,178	0,143
Leukosit	0,243	0,044*
Neutrofil	0,275	0,022*
Limfosit	-0,078	0,523
Rasio Neutrofil Limfosit	0,275	0,022*
Albumin	-	-
Kreatinin	-0,172	0,157
Bersihan kreatinin	0,107	0,383
Indeks massa tubuh	0,025	0,839
Dosis paclitaxel	-0,120	0,472
Dosis docetaxel	0,195	0,293

Keterangan: \*bermakna pada  $p < 0,05$

Tabel 6. Analisis multivariat regresi logistik ordinal neuropati sensorik

Variabel	Nilai p	95%CI
Neutrofil	0,525	-0,273 – 0,536
Limfosit	0,808	-1,183 – 0,922
RNL	0,748	-0,514 – 0,716
Jenis <i>taxane</i>	0,037*	0,062 – 2,001
Kombinasi antrasiklin	0,144	-1,801 – 0,262

Keterangan: \*bermakna pada  $p < 0,05$

CIPN, terutama jenis neuropati sensorik. Pada analisis multivariat menunjukkan bahwa RNL tidak berhubungan secara independen terhadap keparahan CIPN.

## DISKUSI

Hasil analisis bivariat rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap tingkat keparahan *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN) mendapatkan korelasi yang bermakna terhadap neuropati sensorik dan neuropati

Tabel 7. Analisis multivariat regresi logistik ordinal neuropati motorik

Variabel	Nilai p	95%CI
Kombinasi platinum	0,211	-52,818 – 239,087
Kombinasi antrasiklin	0,193	-258,336 – 52,208
Kombinasi agen lain	0,253	-51,039 – 193,982
Hemoglobin	0,204	-17,483 – 81,899
Neutrofil	0,199	-15,109 – 72,574
RNL	0,422	-54,832 – 22,977
Kreatinin	0,826	-319,485 – 54,918

Keterangan: \*bermakna pada  $p < 0,05$

motorik. Penelitian sebelumnya mendapatkan hasil perbedaan tidak bermakna pada tingkat keparahan CIPN antar kelompok RNL  $< 5$  dan kelompok RNL  $\geq 5$ , baik pada kelompok neuropati sensorik ( $p = 0,900$ ) maupun kelompok neuropati motorik ( $p = 0,945$ ).<sup>7</sup> Penelitian lain juga mendapatkan perbedaan tidak bermakna pada RNL terhadap tingkat keparahan disfungsi otonom, antar kelompok RNL  $< 5$  dan kelompok RNL  $\geq 5$ .<sup>8</sup> Perbedaan tidak bermakna didapatkan pada toksisitas *taxane* baik secara umum maupun dalam bentuk CIPN pada pasien kanker paru dengan kemoterapi paclitaxel–cisplatin antara kelompok RNL  $< 5$  dan kelompok RNL  $\geq 5$ , dengan masing-masing  $p = 0,2$  dan  $p = 0,8$ . Rasio neutrofil limfosit merupakan parameter adanya respons inflamasi sistemik yang berhubungan dengan peningkatan toksisitas kemoterapi, namun tidak terbukti dapat digunakan sebagai penanda toksisitas kemoterapi. Pemeriksaan RNL sering digunakan dalam menentukan prognosis pasien onkologi karena peningkatan neutrofil absolut berhubungan dengan perkembangan metastasis.<sup>9</sup> Pemeriksaan RNL dapat dianggap sebagai keseimbangan antara status inflamasi protumor dan status imunitas antitumor. Pasien dengan peningkatan RNL memiliki limfositopenia relatif dan leukositosis neutrofilia, menunjukkan bahwa keseimbangan yang mendukung respons inflamasi protumor dan berhubungan dengan hasil keluaran pasien yang buruk.<sup>10</sup> Peningkatan RNL pada perkembangan dan pertumbuhan tumor sebagai akibat dari interaksi antara tumor, jaringan stroma pada pasien, pembuluh darah, dan sel imun/inflamatorik pada pasien. Inflamasi kronis memiliki peran dalam perkembangan dan progresivitas tumor.<sup>11</sup> Inflamasi juga dapat mengganggu metabolisme obat, di mana terapi antikanker memodulasi inflamasi dengan berbagai cara.<sup>12</sup> Pasien kanker dengan kakeksia umumnya mengalami penurunan respons terhadap kemoterapi, antara lain karena adanya respons inflamasi sistemik. Faktor inflamasi dapat mempengaruhi metabolisme pembersihan agen kemoterapi. Selain itu, pasien kanker yang menerima kemoterapi sering memiliki peningkatan risiko komplikasi dan toksisitas akibat kemoterapi.<sup>13</sup>

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa hanya jenis *taxane* yang berhubungan secara independen

terhadap keparahan neuropati sensorik pada populasi CIPN yang diakibatkan oleh kemoterapi *taxane*. Kekurangan penelitian ini antara lain; penelitian hanya dilakukan pada satu pusat pelayanan sehingga kurang dapat menggambarkan keadaan populasi umum, untuk menyingkirkan keadaan infeksi sebelum kemoterapi hanya dilakukan berdasarkan ada tidaknya riwayat infeksi dan demam, dan pada kriteria inklusi penelitian, subjek yang diikutsertakan pada penelitian minimal mendapat kemoterapi ketiga, namun tidak ada batasan maksimal berapa kali kemoterapi.

## SIMPULAN

Hasil dari penelitian ini mendapatkan korelasi yang bermakna antara rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap keparahan *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN) baik sensorik dan motorik pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi *taxane*, namun dengan koefisien korelasi yang tidak terlalu tinggi. Pada analisis multivariat, RNL tidak secara independen memiliki hubungan dengan tingkat keparahan CIPN.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: Diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-Oncology*. 2012;14(SUPPL.4):iv45–iv54.
2. Piccolo J, Kolesar JM. Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2014;71(1):19–25.
3. Park HJ. Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain [www.ekja.org](http://www.ekja.org). *Korean Journal Anesthesiology*. 2014;67(1):4–7.
4. De Iuliis F, Taglieri L, Salerno G, Lanza R, Scarpa S. Taxane induced neuropathy in patients affected by breast cancer: Literature review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2015;96(1):34–45.
5. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, *et al*. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014.
6. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;88(1):218–230.
7. Setiawati NC, Wibowo S, Yudiyanta. Pengaruh Kadar Albumin Terhadap Tingkat Keparahan Taxanes Induced Peripheral Neuropathy pada Kanker Payudara [thesis]. Universitas Gadjah Mada; 2016.
8. Hakiem RM, Yudiyanta, Asmedi A, Hutajulu SH. Hubungan Kadar Hemoglobin Sebelum Kemoterapi dengan Tingkat Keparahan Gejala Ortostatik Pasien Kanker Payudara yang Mendapat Kemoterapi Taxane [thesis]. Universitas Gadjah Mada; 2017.
9. Arrieta O, Ortega RMM, Villanueva-rod ríguez G, Serna-thom  MG, Flores-estrada D, Diaz-romero C, *et al*. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy : a prospective study. *BMC Cancer*. 2010, 10:50.
10. Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *Journal of Breast Cancer*. 2013;16(1):55–59.
11. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2011;104(8):1288–1295.
12. Laird BJ, McMillan DC, Fayers P, Fearon K, Kaasa S, Fallon MT, *et al*. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *The Oncologist*. 2013;18(9):1050–1055.
13. Bussink M. The role of nutrition on effectiveness of chemotherapy [thesis]. Utrecht Univesity; 2012.