

Jurnal Kesehatan Gigi

p-ISSN: [2407-0866](#)e-ISSN: [2621-3664](#)<http://ejournal.poltekkes-smg.ac.id/ojs/index.php/jkg/index>

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) as An Inflammation Degree Marker in Tongue Cancer Patient

Syakira Husna Lathifah¹ Winny Yohana² Moch.Rodian³

¹*Undergraduate student of Faculty of Dentistry, Universitas Padjadjaran, Indonesia*

²*Department of Oral Biology, Universitas Padjadjaran, Indonesia*

Corresponding author: Syakira Husna Lathifah

Email: syakira17001@mail.unpad.ac.id

ABSTRACT

Tongue cancer is one of the most common malignancies of all oral malignancies. Cancer staging is induced by a systemic inflammatory response with one of the markers, one of them is neutrophil-lymphocyte ratio (NLR). This study aims to provide an overview of the NLR as a marker of the degree of inflammation in patients with tongue cancer. This systematic literature review was conducted online from January 2021 to March 2021 against articles reporting RNL as a marker of inflammatory action in patients with tongue cancer. The search for articles referred to Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) and conducted through PubMed, PMC, ScienceDirect, and EBSCOhost with the publication year 2015-2020. Selected articles met the criteria according to the PICO framework (Population, Intervention, Comparison, Outcome). Article screening is done by reading the title and abstract, checking for duplication, and reading the entire text. Sixteen in 841 research articles with observational study design were identified, the NLR cut-off value ranges from 2.04-2.95. Nine in ten research articles suggested a relationship between the NLR value and several clinicopathological characteristics of the patient. Twelve articles mentioned that there was the association of RNL with patient overall survival (OS), disease-free survival (DFS), and disease-specific survival (DSS). The NLR value can be an indicator of the degree of inflammation in patients with tongue cancer as assessed from the parameters of the clinicopathological assessment and can be a predictive factor for patient's prognosis or survival status.

Keyword: neutrophil-to-lymphocyte ratio; inflammation degree; tongue cancer; prognosis

Pendahuluan

Kanker adalah penyakit tidak menular yang ditandai dengan pertumbuhan sel tidak normal, tidak terkendali, dapat merusak jaringan sekitar, dan dapat bermetastasis ke tempat yang jauh.[1] Kanker rongga mulut adalah salah satu dari kanker kepala dan leher dengan jumlah 300.000 kasus di seluruh dunia pada 2012 dan lebih banyak terjadi pada laki-laki.[2] Jumlah kematian akibat kanker rongga mulut di dunia sekitar 145.000 berdasarkan data pada tahun 2012 dengan 77% terjadi di negara kurang berkembang.[2] Di Indonesia, prevalensi kanker rongga mulut berkisar 3-4% dari seluruh kasus keganasan yang terjadi dengan etiologi yang beragam dan angka kematian akibat kanker rongga mulut berkisar antara 2-3% dari seluruh kematian akibat kanker.[3]

Kanker lidah merupakan kanker yang paling sering terjadi dalam rongga mulut, dikenal sebagai karsinoma sel skuamosa lidah (*oral tongue squamous cell carcinoma*).[4] Angka kejadian sekitar 95% dari total kasus, dan insidensinya sekitar 40%.[4],[5] Di Indonesia, berdasarkan data dari RS Kanker Dharmas Jakarta tahun 2010-2013, insidensi kanker lidah sekitar 14% dari total kasus kanker.[4] Lidah menjadi lokasi predileksi kanker pada rongga mulut karena epitel non keratin pada ventral lidah dan dasar mulut merupakan bagian yang tipis sehingga memungkinkan penetrasi zat karsinogen dari tembakau, alkohol, maupun keduanya masuk ke daerah tersebut. [6] Mukosa non keratin memiliki proteksi terhadap karsinogen yang lebih rendah karena salah satu fungsi keratin adalah sebagai *barrier* yang melindungi mukosa.[6]

Kanker lidah merupakan kanker dengan progresifitas tinggi.[4] Perkembangan stadium kanker diinduksi oleh respon inflamasi sistemik sebagai hasil reaksi peningkatan sitokin pro inflamasi.[7] Sitokin pro inflamasi adalah sitokin yang diproduksi oleh sel kanker untuk mengontrol sistem imun seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF yang menyebabkan sel kanker dapat terus berkembang.[7] Peningkatan tersebut menyebabkan perubahan pada penanda inflamasi, salah satunya leukosit[7]. Leukosit berperan penting dalam respon inflamasi sistemik dimana respon imun terhadap endotoksin telah ditemukan dengan peningkatan jumlah netrofil dan penurunan jumlah limfosit.[8] Akibat dari peningkatan jumlah netrofil dan penurunan jumlah limfosit maka akan terjadi peningkatan rasio netrofil-limfosit (RNL). Rasio netrofil-limfosit adalah perbandingan jumlah netrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut.[8]

Rata-rata nilai normal RNL pada orang dewasa sehat adalah 1,65. Pasien dengan nilai RNL diatas 1,65 diindikasikan dalam derajat inflamasi sistemik yang parah dan ditandai penurunan kondisi klinis dan prognosis.[9], [10] Nilai RNL juga dipengaruhi oleh beberapa faktor lain seperti usia, jenis kelamin, dan gaya hidup.[11] Nilai RNL sebelum dan sesudah terapi dapat menjadi indikator diagnosis serta prognosis pada beberapa jenis kanker, seperti kanker paru, hati, esofagus, *gastric*, kolorektal, dan pankreas.[12] Penelitian lain menyebutkan adanya hubungan antara peningkatan jumlah netrofil dan penurunan jumlah limfosit dengan beratnya kondisi klinis pasien onkologi.[13] RNL dapat menjadi parameter terukur sebagai indikator yang mudah untuk menentukan derajat inflamasi dan sepsis pada 90% pasien onkologi.[13] Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2019 menyebutkan bahwa terdapat peningkatan nilai RNL yang sejalan dengan peningkatan stadium kanker kepala dan leher.[14] Pasien dengan nilai RNL yang meningkat 14,1 kali lebih beresiko dalam stadium lanjut, peningkatan nilai RNL berhubungan signifikan dengan *overall survival*. Tingginya nilai RNL sebelum terapi menandakan prognosis yang buruk bagi pasien kanker rongga mulut.[14]

Penelitian tentang rasio netrofil-limfosit telah banyak dilakukan pada pasien kanker namun belum banyak penelitian yang meneliti tentang rasio netrofil-limfosit pada pasien kanker lidah terutama menggunakan metode *systematic literature review*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memberikan gambaran mengenai rasio netrofil-limfosit (RNL) sebagai penanda derajat inflamasi pada pasien kanker lidah.

Metode Penelitian

Penelitian dilakukan menggunakan metode *systematic literature review* yang mengacu pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).[15] Pertanyaan penelitian (*Research Question*) diidentifikasi dengan PICO: (1) *patient*: kanker lidah; (2) *intervention*: rasio netrofil-limfosit (RNL), penanda derajat inflamasi; (3) *comparison*: -; (4) *outcome*: Rasio netrofil-limfosit (RNL) sebagai penanda derajat inflamasi pada pasien kanker lidah. Pencarian artikel dilakukan melalui mesin pencarian PubMed, PMC, Science Direct, dan EBSCOhost dengan kriteria publikasi 5 tahun terakhir (2015-2020) dan kata kunci *Tongue Cancer*; *Kanker Lidah*; *Oral Squamous Cell Carcinoma*; *Oral Tongue Squamous Cell*

Carcinoma; Neutrophil to Lymphocyte Ratio; NLR; Inflammation.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah artikel penelitian yang dipublikasikan 5 tahun kebelakang (2015-2020), penelitian yang mengkaji tentang rasio netrofil-limfosit pada pasien kanker lidah, artikel yang digunakan adalah artikel yang menggunakan metode penelitian observasional, penelitian dalam bahasa Inggris dan Indonesia, dan artikel dapat diakses secara *full text*. Artikel yang tidak dapat diakses, abstrak, dan *review paper* termasuk dalam kriteria eksklusif. Alat dan bahan penelitian yang digunakan adalah laptop, *smartphone*, alat tulis, *software* Microsoft Word 2019, dan artikel ilmiah pada mesin pencarian artikel *PubMed*, *PMC*, *Science Direct*, dan *EBSCOhost*. Waktu pelaksanaan penelitian dimulai dari Januari 2021 sampai Maret 2021 dan dilakukan secara daring. Artikel yang masuk dalam kriteria inklusi kemudian diambil untuk dianalisis. Nama penulis, tahun publikasi, judul penelitian, desain studi, jumlah sampel, *nilai cut-off value* RNL, stadium kanker dan/atau *histologic grading*, dan hasil penelitian diekstraksi dari seluruh artikel yang ditelaah. Data yang telah diekstraksi selanjutnya disintesis dengan analisis tematik, dengan mengidentifikasi, menganalisis, dan melaporkan data. Hasil sintesis data dibuat simpulan yang dapat dibaca dalam bentuk sederhana dengan tujuan untuk menggambarkan keadaan sampel.

Hasil dan Pembahasan

Sebanyak 841 artikel didapatkan, yaitu 26 artikel diperoleh melalui *PubMed*, 767 jumlah artikel diperoleh melalui *PMC*, 33 artikel diperoleh melalui *Science Direct*, dan 15 artikel diperoleh melalui *EBSCOhost*. Seleksi penapisan pertama dilakukan dengan membaca judul dan abstrak artikel. Dari penapisan pertama, diperoleh 9 artikel dari *PubMed*, 13 artikel dari *PMC*, 5 artikel dari *Science Direct*, dan 8 artikel dari *EBSCOhost*, sehingga didapatkan hasil 35 artikel. Penapisan untuk artikel yang terduplikasi dari 3 mesin pencarian, sehingga tersisa 28 artikel. Penapisan terakhir dilakukan dengan melakukan penilaian terhadap artikel secara *full text* untuk menentukan kelayakan artikel dan kesesuaian desain studi yang digunakan pada artikel, sehingga didapatkan hasil 16 artikel. Berdasarkan akreditasi Scimago, dari keseluruhan 16 artikel, sebanyak delapan artikel (50%) merupakan artikel Q1, enam artikel (37.5%) merupakan artikel Q2, dan dua artikel (12.5%) merupakan artikel Q3. Hasil ekstraksi data dari 16 artikel dicantumkan dalam Tabel 1.

Kanker lidah (*oral tongue squamous cell carcinoma*) merupakan salah satu jenis kanker pada rongga mulut dan terjadi melalui proses yang kompleks dan multifaktorial dimana terjadi perubahan genetik pada sel epitel lidah.[16] Perubahan tersebut dapat terjadi karena beberapa faktor, diantaranya mutasi genetik, paparan karsinogen, dan faktor biologis sehingga terjadi keganasan.[16] Paparan faktor-faktor tersebut menyebabkan kerusakan homeostasis dan stabilitas genetik sel sehingga sel tumbuh tidak terkendali dan dapat berinvasi.[16] Kanker berhubungan erat dengan proses inflamasi, terutama inflamasi kronis.[17] Selain kanker, inflamasi dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti mikroorganisme patogen (bakteri, virus, dan fungi), faktor endogen, dan injuri eksternal.[18] Pada kondisi kanker, terjadi perubahan genetik yang menyebabkan aktivasi onkogen dan inaktivasi gen supresor tumor, perubahan pada sel tersebut akan menyebabkan produksi mediator inflamasi sehingga mengarah pada aktivasi respon imun dan terjadinya proses inflamasi.[17] Inflamasi mempunyai peran ganda dalam pertumbuhan kanker, yaitu pada fase awal pembentukan kanker, sel-sel inflamasi dapat berperan sebagai anti-kanker, sedangkan pada fase lebih lanjut, sel-sel inflamasi berperan menstimulasi *survival* dan proliferasi sel kanker.[17]

Status inflamasi sistemik telah diteliti pada beberapa studi memiliki hubungan dengan prognosis pasien kanker.[10] Salah satu penanda inflamasi sistemik adalah leukosit, adanya peningkatan jumlah netrofil dan penurunan jumlah limfosit, hal tersebut akan meningkatkan nilai rasio netrofil-limfosit (RNL).[8] RNL dapat diketahui dari hasil pemeriksaan darah rutin hitung jumlah leukosit (*White Blood Cell Counts*), yaitu dengan membagi jumlah absolut netrofil dengan jumlah absolut limfosit.[8] Penelitian pada *case-control*, bahwa terdapat peningkatan jumlah netrofil (netrofilia) dan penurunan jumlah limfosit (limfositopenia) pada pasien kanker rongga mulut dibandingkan grup kontrol.[19] Netrofil dan limfosit berkorelasi secara terbalik, dimana kenaikan netrofil berhubungan dengan kenaikan resiko kematian sedangkan kenaikan limfosit berhubungan dengan penurunan resiko kematian.[20] Berbagai penelitian yang mengkaji mengenai nilai RNL menemukan *optimal cut-off value* yang beragam. Dari penelitian ini, *cut-off value* RNL ada di rentang 2.04-2.95.[12], [19]–[28]

RNL dapat menjadi penanda respon imun secara umum terhadap stimulus stres dan dapat mengindikasikan status inflamasi pasien secara

keseluruhan.[10] Stimulus stres dapat berupa stimulus stres fisik maupun stimulus stres psikologi. Stres psikologi dapat memengaruhi sistem imun, karena salah satu reseptor pada sel imun adalah hormon kortisol yang juga mengendalikan stres.[29] Pada 16 artikel yang diteliti, sebanyak 11 artikel mengeksklusikan faktor lain selain kanker yang dapat menyebabkan perubahan RNL seperti penyakit kronis lain dan autoimun.[12], [19]–[22], [24], [25], [27], [28], [30], [31] RNL digunakan sebagai penanda inflamasi sistemik memiliki nilai prognostik pada berbagai jenis kanker seperti kanker paru, hati, esofagus, *gastric*, kolorektal, dan pankreas.[12] Pada pasien kanker rongga mulut, nilai RNL yang meningkat berhubungan secara signifikan dengan penurunan *overall survival* (OS) dan dapat digunakan sebagai faktor prediktif untuk prognosis.[32]

Penelitian pada kanker lidah banyak menghubungkan antara nilai RNL sebagai penanda inflamasi sistemik dengan kondisi klinis, status *survival*, dan prognosis pasien. Kondisi klinis atau karakteristik klinikopatologi yang berhubungan dengan nilai RNL diantaranya adalah usia, jenis kelamin, klasifikasi/stadium T (ukuran tumor) dan N (metastasis nodus limfe), *histologic grading*, invasi, metastasis jauh, dan rekurensi.[12], [21], [24], [28], [33] Selain itu, beberapa penelitian juga membandingkan nilai prediktif RNL dengan faktor prediktif lainnya seperti *systemic immune-inflammation index* (SII), *machine learning models*, dan *lymph node density* (LND) sehingga hasil penelitian lebih lengkap dan akurat.[31], [33], [34]

Beberapa studi pada penelitian ini menyebutkan bahwa nilai RNL berhubungan dengan klasifikasi/stadium T atau ukuran tumor yang juga menunjukkan kondisi inflamasi pasien.[12], [21], [25], [27], [28], [30], [33] Nilai RNL meningkat sejalan dengan meningkatnya ukuran tumor (*pT staging*).[21], [28], [30], [33] Pasien dengan RNL ≥ 2.4 lebih banyak berada pada stadium T lanjut dibandingkan pasien dengan RNL < 2.4 . [25] Dengan *optimal cut-off value* yang berbeda, pasien dengan RNL ≥ 2.95 menunjukkan karakteristik klinikopatologi yang lebih agresif termasuk ukuran tumor yang lebih besar[12]. Hal tersebut sejalan dengan penelitian pada jenis kanker lain.[12], [32], [35], [36]

Artikel pada penelitian ini juga membahas mengenai hubungan nilai RNL dengan terjadinya metastasis ke nodus limfe atau klasifikasi N. RNL dapat menjadi faktor prediktif untuk *delayed lymph nodes metastasis* dan *multiple lymph nodes metastasis* dan nilai RNL yang tinggi diatas *cut-off value* dapat mengindikasikan terjadinya metastasis

nodus limfe.[22], [34], [37] Penelitian yang meneliti perbedaan rata-rata nilai RNL pada pasien pN0 dan pN+, menyebutkan pasien pN+ memiliki rata-rata nilai RNL yang lebih tinggi dan nilai RNL 2.93 berkaitan dengan probabilitas terjadinya metastasis tersembunyi pada pasien cN0[24]. Peningkatan nilai RNL sejalan dengan peningkatan *histologic grading* menuju *moderate-poor differentiation* menurut klasifikasi WHO.[33] Klasifikasi WHO membagi gambaran histologi tumor menjadi tiga kategori, yaitu *well*, *moderate*, dan *poor-differentiated*. Gambaran *well-differentiated* ditandai dengan gambaran jaringan epitel squamous yang masih normal, *moderate-differentiated* ditandai dengan adanya gambaran pleomorfisme dan aktivitas mitosis, sedangkan *poor-differentiated* didominasi oleh sel *immature* dan aktivitas mitosis serta karakteristik yang lebih agresif.[38] Nilai prediktif RNL dapat dibandingkan dengan faktor-faktor lain yang akan menjadi prediktor metastasis nodus limfe, seperti *machine learning models* yang diteliti memiliki performa yang lebih baik untuk memprediksi metastasis nodus limfe pada pasien kanker lidah dibandingkan dengan RNL sehingga hasil penelitian lebih lengkap dan akurat.[34]

RNL adalah salah satu faktor prediktif untuk menilai prognosis pasien kanker.[39] Hubungan antara inflamasi sistemik dengan prognosis yang buruk dapat terlihat dari kondisi *tumor microenvironment* dimana terjadi akumulasi sitokin dan sel imun yang mendorong perkembangan tumor.[39] Prognosis pasien kanker dilihat dari *overall survival* (OS), *disease-free survival* (DFS), *disease-specific survival* (DSS), dan *recurrence-free survival* (RFS). Nilai RNL sebagai faktor prediktif untuk *overall survival* (OS) pasien kanker lidah diteliti pada beberapa artikel dan hasilnya menyebutkan terdapat hubungan yang signifikan antara RNL dengan OS. Nilai RNL yang meningkat menandakan OS yang menurun.[12], [20], [22], [23], [25], [26], [28], [30], [33] Selain OS, juga dilihat hubungan RNL pada *disease-free survival* (DFS), hasilnya menunjukan signifikansi hubungan antara peningkatan nilai RNL diatas *cut-off value* dengan penurunan DFS.[12], [25], [26], [28], [30], [33] Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, bahwa RNL sebagai penanda inflamasi dapat menjadi faktor prediktor prognosis pasien kanker.[39] Hubungan RNL dengan *disease-specific survival* (DSS) diteliti dengan hasil bahwa pasien dengan nilai RNL tinggi diatas *cut-off value* memiliki DSS yang lebih rendah.[12], [22], [26], [27], [30] Selain itu, hubungan *recurrence-free survival* (RFS) dengan nilai RNL menunjukkan bahwa nilai RNL yang

meningkat diatas *cut-off value* sejalan dengan RFS yang menurun namun tidak signifikan, dimana RFS adalah interval antara waktu saat pasien terdiagnosa dengan waktu munculnya rekurensi lokal maupun regional.[27], [30] Nilai prognostik RNL juga dibandingkan dengan SII dan LND menggunakan nomogram. Meskipun hasilnya adalah nilai prognostik RNL lebih rendah daripada SII dan LND, namun RNL tetap dapat digunakan untuk menentukan OS dan DFS pada pasien kanker lidah.[31]

Pengaruh RNL pada *survival* dan resiko terjadinya rekurensi bukan hanya ketika terjadi peningkatan, namun juga saat penurunan. Nilai RNL yang sangat tinggi dan sangat rendah (*median cut-off value* 2.54) menunjukkan pengaruh yang kompleks terhadap status *survival* pasien dan kejadian rekurensi penyakit[30]. Pasien kanker lidah stadium awal, nilai RNL sangat rendah dapat mengindikasikan bahwa sistem imun sedang dilemahkan oleh sel kanker, selanjutnya bila dalam stadium lanjut, nilai RNL masih sangat rendah menandakan bahwa sistem imun sedang dilemahkan terus-menerus oleh sel kanker.[30]

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah beberapa artikel masih menjelaskan OSCC secara umum dengan lokasi yang beragam di dalam mulut serta belum ada parameter klinikopatologi dan status *survival* yang spesifik sehingga hasil penelitian masih beragam. Selain itu, jenis desain studi yang digunakan pada artikel yang masuk dalam kriteria inklusi, yaitu hanya tiga jenis, dimana didominasi oleh kohort retrospektif (88.2%) dan masih ada dua artikel (11.7%) yang terakreditasi Q3. Oleh karena itu, penulis menyarankan untuk dilakukan penelitian untuk melengkapi gambaran klinis, TNM, prognosis, OS, DSS, dan DFS yang lebih lengkap pada pasien kanker lidah, sehingga dapat menjadi acuan yang standar.

Tabel 1 Tabel hasil ekstraksi data artikel

Penulis	Desain Studi	Judul Artikel	Jumlah sampel	Nilai <i>cutoff</i> RNL	Stadium TNM atau/dan histologic grading	Hasil Penelitian	
						Hubungan RNL dengan karakteristik klinikopatologi	Hubungan RNL dengan survival
Ong <i>et al.</i> (2017)[33]	Kohort (Retrospektif)	<i>Low pretreatment lymphocyte-monocyte ratio and high platelet-lymphocyte ratio indicate poor cancer outcome in early tongue cancer</i>	133 pasien, terdiri dari: - 62 perempuan dan 71 laki-laki. - Usia 24-74 tahun	N/A	- 52 pasien pT1N0 dan 81 pasien pT2N0 - 48 pasien <i>low grade</i> , 75 pasien <i>moderate grade</i> , 10 pasien <i>high grade</i> .	- Terdapat peningkatan nilai RNL seiring dengan peningkatan stadium T, <i>histologic grading</i> , invasi perineural, kekambuhan lokal-regional, metastasis jauh, dan kematian. - Jumlah netrofil lebih tinggi pada pasien dengan stadium pT2.	- RNL berhubungan dengan rekurensi. - RNL berhubungan dengan kematian pasien. - Kematian atau kekambuhan regional terjadi pada nilai RNL tinggi.
Shan <i>et al.</i> (2020)[34]	<i>Cross Sectional</i> (Retrospektif)	<i>Machine learning predicts lymph node metastasis in early-stage oral tongue squamous cell carcinoma</i>	101 pasien, terdiri dari: - 67 laki-laki dan 54 perempuan - Rata-rata usia 59 tahun	N/A	- 31 pasien T1 dan 70 pasien T2. - 56 pasien <i>grade I</i> , 39 pasien <i>grade II</i> , 6 pasien <i>grade III</i> .	- RNL berhubungan dengan metastasis nodus limfe pada pasien OTSCC. - Nilai RNL yang tinggi dapat mengidentifikasi pasien dengan resiko tinggi untuk terjadi metastasis nodus limfe.	N/A
Phulari <i>et al.</i> (2019)[19]	<i>Case-Control</i> (Prospektif)	<i>Neutrophil:lymphocyte ratio and oral squamous cell carcinoma: A preliminary study</i>	200 pasien, terdiri dari: - 100 pasien kasus (76 laki-laki dan 24 perempuan). - 100 pasien kontrol (90 laki-laki dan 10 perempuan). - Usia: N/A	N/A	N/A	- Rata-rata nilai jumlah leukosit dan jumlah absolut netrofil lebih tinggi pada pasien OSCC daripada grup kontrol. - Rata-rata nilai RNL pada pasien OSCC adalah 2.84, sedangkan pada grup kontrol 1.95, dan perbedaan tersebut dinilai signifikan secara statistika	N/A
Rachidi <i>et al.</i> (2016)[20]	Kohort (Retrospektif)	<i>Neutrophil-to-lymphocyte ratio and overall survival in all sites of head and neck squamous cell carcinoma</i>	543 pasien, terdiri dari: - 420 laki-laki dan 123 perempuan - Rata-rata usia 58.8 tahun	N/A	- 43 pasien stadium I, 42 pasien stadium II, 89 pasien stadium III, dan 278 pasien stadium IV. - 301 pasien <i>low grade</i> dan 86 <i>high grade</i> .	Nilai RNL secara signifikan lebih rendah pada pasien p16+ (RNL=2.73) dibandingkan pasien p16- (RNL=4.75).	Nilai RNL yang tinggi berhubungan dengan menurunnya OS.
Hasegawa <i>et al.</i> (2020)[22]	Kohort (Retrospektif)	<i>Neutrophil-lymphocyte ratio associated with poor prognosis in oral cancer: a retrospective study</i>	433 pasien, terdiri dari: - 246 laki-laki dan 187 perempuan - Usia 22-98	2.22	- 301 pasien T1 dan T2, 132 pasien T3 dan T4a/b. - 296 pasien N0. - 261 pasien <i>well differentiated</i> , 168 pasien <i>moderate-poor differentiated</i> , dan sisanya tidak diketahui.	- Rata-rata nilai RNL 2.50 ± 1.73. - Terdapat perbedaan yang signifikan antara dua grup RNL (nilai RNL rendah dan nilai RNL tinggi) pada pasien dengan <i>multiple lymph node metastasis</i> . - RNL dapat memprediksi metastasis nodus limfe multipel.	- <i>5-year DSS rate</i> pada pasien dengan nilai RNL tinggi: 75.5% dan pada pasien dengan nilai RNL rendah: 91.4%. - <i>5-year OS rate</i> pada pasien dengan nilai RNL tinggi: 68.8% dan pada pasien dengan nilai RNL rendah: 84.6%.
Kao <i>et al.</i> (2018)[23]	Kohort (Retrospektif)	<i>Nomogram based on albumin and neutrophil-to-</i>	613 pasien, terdiri dari:	2.28	- 43.7% stadium IV dan 23.2% stadium II.	N/A	Insidensi <i>5-year OS</i> pada pasien dengan RNL ≤ 2.28 adalah 75.2%

		<i>lymphocyte ratio for predicting the prognosis of patients with oral cavity squamous cell carcinoma</i>	<ul style="list-style-type: none"> - 556 laki-laki dan 57 perempuan - Usia 21-88 tahun 		<ul style="list-style-type: none"> - 200 pasien <i>well-differentiated</i>, 343 pasien <i>moderate-differentiated</i> dan 68 pasien <i>poor-differentiated</i>. 		dan pasien dengan RNL > 2.28 adalah 60.7%.
Lu <i>et al.</i> (2020)[31]	Kohort (Retrospektif)	<i>Nomogram based on systemic immune-inflammation index to predict survival of tongue cancer patients who underwent cervical dissection</i>	<ul style="list-style-type: none"> 120 pasien, terdiri dari: - 79 laki-laki dan 42 perempuan - Usia 22-86 tahun 	N/A	<ul style="list-style-type: none"> - 29 orang stadium I dan II dan 91 orang stadium III dan IV. - 65 orang dengan <i>poor-moderate differentiated tumors</i> dan 55 orang dengan <i>well differentiated tumors</i>. 	N/A	RNL adalah indikator prognostik untuk OS dan DFS
Abbate <i>et al.</i> (2018)[24]	Kohort (Retrospektif)	<i>Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor for occult cervical metastasis in early stage (T1-T2 cN0) squamous cell carcinoma of the oral tongue</i>	<ul style="list-style-type: none"> 110 pasien, terdiri dari: - 60 laki-laki dan 50 perempuan - Usia 19-88 tahun 	2.93	<ul style="list-style-type: none"> 52% pasien pada stadium T2 dan 48% pada stadium T1. 	<ul style="list-style-type: none"> - Rata-rata nilai RNL pada grup pN0 adalah 2.11 dan pada grup pN+ adalah 2.86. - RNL berguna untuk mengidentifikasi pasien dengan resiko tinggi terkena metastasis nodus limfe tersembunyi. - Nilai RNL 2.93 berkaitan dengan 49.91% probabilitas metastasis tersembunyi. 	N/A
Nakashima <i>et al.</i> (2016)[25]	Kohort (Retrospektif)	<i>Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio predicts the chemoradiotherapy outcome and survival in patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective study</i>	<ul style="list-style-type: none"> 124 pasien, terdiri dari: - 75 laki-laki dan 49 perempuan. - Usia 28-87 tahun 	2.4	<ul style="list-style-type: none"> 38 pasien adalah stadium III dan 86 pasien stadium IV. 	<ul style="list-style-type: none"> - Frekuensi pasien RNL tinggi lebih banyak pada pasien dengan stadium T tinggi dan respon patologi terhadap <i>preoperative chemoradiotherapy</i> yang buruk. - Tidak ada perbedaan antara nilai RNL berdasarkan usia, jenis kelamin, lokasi tumor, stadium N, dan stadium klinis atau diferensiasi. 	<ul style="list-style-type: none"> - Rata-rata OS pada grup RNL tinggi 46.2 bulan dan pada grup RNL rendah adalah 51.1 bulan (tidak signifikan). - Rata-rata DFS pada grup RNL tinggi 36.5 bulan dan grup RNL rendah 46.8 bulan (signifikan).
Wu <i>et al.</i> (2017)[12]	Kohort (Retrospektif)	<i>Prognosis of neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical early-stage tongue (cT1/T2n0) cancer</i>	<ul style="list-style-type: none"> 262 pasien, terdiri dari: - 228 laki-laki dan 34 perempuan - Usia 24-85 tahun 	2.95	<ul style="list-style-type: none"> - 149 pasien T1 dan 113 pasien T2. 205 pasien N0 dan 57 N+. 	<ul style="list-style-type: none"> Pasien dengan RNL ≥ 2.95 menunjukkan karakteristik klinikopatologi yang lebih agresif seperti ukuran tumor yang lebih besar, PNI, metastasis, dan menurunnya <i>survival rate</i>, serta mengarah pada prognosis yang buruk. 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>5-year OS, DSS</i>, dan <i>DFS</i> pada pasien dengan RNL < 2.95 meningkat dibandingkan pasien dengan RNL ≥ 2.95. - Nilai RNL ≥ 2.95 berhubungan dengan menurunnya OS pada pasien kanker lidah stadium awal dan RNL ≥ 2.95 berhubungan dengan menurunnya DSS dan DFS.

Mattaveli <i>et al.</i> (2019)[30]	Kohort (Retrospektif)	<i>Prognostic nomograms in oral squamous cell carcinoma: The negative impact of low neutrophil to lymphocyte ratio</i>	182 pasien, terdiri dari: - 115 laki-laki dan 67 perempuan - Usia 26-93 tahun	2.54	65.9% pasien adalah pasien stadium III-IV dan 42.3% dengan <i>high-grade tumor</i> .	N/A	- Peningkatan resiko kematian dan rekurensi berhubungan dengan nilai RNL yang sangat tinggi dan sangat rendah. - Nilai RNL menunjukkan pengaruh kompleks terhadap <i>survival</i> dan resiko rekurensi. - Luaran buruk berhubungan dengan nilai RNL yang sangat rendah atau sangat tinggi.
Lee <i>et al.</i> (2020)[26]	Kohort (Retrospektif)	<i>Prognostic value of systemic inflammatory markers for oral cancer patients based on the 8th edition of AJCC staging system</i>	291 pasien, terdiri dari: - 183 laki-laki dan 108 perempuan - Usia 24-91 tahun	2.04	- 67 pasien stadium I, 63 pasien stadium II, 35 pasien stadium III, 89 pasien stadium IVA, dan 37 pasien stadium IVB. - 199 pasien <i>moderate to well differentiated tumor</i> .	N/A	- RNL menunjukkan hubungan dengan OS dan DFS secara signifikan. - Nilai RNL yang tinggi menunjukkan prediktor negatif untuk OS dan DFS.
Li <i>et al.</i> (2019)[37]	Kohort (Retrospektif)	<i>Risk factors analysis of pathologically confirmed cervical lymph nodes metastasis in oral squamous cell carcinoma patients with clinically negative cervical lymph node: Results from a cancer center of central china</i>	161 pasien, terdiri dari: - 108 laki-laki dan 53 perempuan - 93 pasien usia <60 tahun dan 68 pasien usia ≥ 60 tahun.	N/A	60 pasien T1, 77 pasien T2, 16 pasien T3, dan 8 pasien T4.	RNL adalah faktor resiko untuk metastasis nodus limfe servikal pada pasien OSCC cN0 pN+ setelah operasi	N/A
Zhang <i>et al.</i> (2019)[27]	Kohort (Retrospektif)	<i>Significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in young patients with oral squamous cell carcinoma</i>	103 pasien, terdiri dari: - 50 laki-laki dan 53 perempuan - Usia ≤ 40 tahun	2.56	- 83 pasien T1 dan T2, 20 pasien T3 dan T4. 75 pasien N0 dan 28 pasien N+. - 66 pasien stadium I/II dan 37 pasien stadium III/IV. - 47 pasien <i>well differentiated</i> , 43 pasien <i>moderate differentiate</i> , 13 pasien <i>poor differentiated</i> .	N/A	- Pasien dengan RNL ≤ 2.56: <i>5-year RFS</i> 83%. Pasien dengan RNL > 2.56: <i>5-year RFS</i> 80% (tidak signifikan). - Pasien dengan RNL ≤ 2.56: <i>5-year DSS</i> 93%. Pasien dengan RNL > 2.56: <i>5-year DSS</i> 76%. - Nilai RNL tinggi: faktor prediktor independen untuk DSS yang buruk.
Diao <i>et al.</i> (2018)[28]	Kohort (Retrospektif)	<i>Preoperative systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma after curative resection</i>	309 pasien, terdiri dari: - 138 pasien <i>training cohort</i> (81 laki-laki dan 57 perempuan dengan 47 pasien usia ≤60 dan 91 pasien usia >60). - 171 pasien <i>validation</i>	2.9	- 238 pasien T1-T2 dan 71 pasien T3-T4. - 233 pasien N0 dan 76 pasien N+. - 191 pasien stadium I-II dan 118 pasien stadium III-IV. - <i>Pathologic stage</i> : 178 pasien <i>grade I</i>	Hubungan yang signifikan ditemukan antara RNL dengan ukuran tumor, jenis kelamin, dan konsumsi alkohol pada <i>training</i> dan <i>validation cohort</i> .	RNL dapat menjadi faktor prognosis yang lebih baik dari faktor prognosis lainnya.

			<i>cohort</i> (90 laki-laki dan 81 perempuan dengan 65 pasien usia ≤ 60 dan 106 pasien usia >60).			dan 131 pasien <i>grade II-III</i> .	
Park <i>et al.</i> (2018)[21]	Kohort (Retrospektif)	<i>A prognostic scoring system using inflammatory response biomarkers in oral cavity squamous cell carcinoma patients who underwent surgery-based treatment</i>	69 pasien, terdiri dari: - 43 laki-laki dan 26 perempuan - Usia 40-93 tahun	2.29	- 34 pasien T1, 20 pasien T2, 3 pasien T3, dan 12 pasien T4. - 41 pasien N0, 5 pasien N1, dan 23 pasien N3. - 26 pasien stadium I, 13 pasien stadium II, 5 pasien stadium III, dan 25 pasien stadium IV.	- RNL secara signifikan berhubungan dengan jumlah netrofil, jumlah monosit, jumlah platelet, klasifikasi T, dan stadium kanker. - Nilai RNL meningkat sejalan dengan stadium kanker. - Tidak ada hubungan RNL dengan usia, jenis kelamin, atau lokasi lesi.	- Terdapat hubungan yang signifikan antara RNL dengan DSS. - Pasien dengan RNL > 2.29 menunjukkan hubungan yang signifikan dengan DSS yang lebih buruk.

N/A : data tidak tersedia

Simpulan

Berdasarkan kajian yang dilakukan pada artikel yang telah memenuhi kriteria, maka disimpulkan bahwa nilai RNL dapat menjadi indikator derajat inflamasi pasien kanker lidah yang dinilai dari parameter penilaian karakteristik klinikopatologi, dan nilai RNL dapat menjadi faktor prediktif untuk prognosis atau status *survival* pasien.

Ucapan Terimakasih

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Dr. Endang Sjamsudin, drg., Sp.BM(K), Jamas Ari Anggraini, drg., M.Kes, dan Erna Herawati, drg., M.Kes yang telah memberikan saran dalam penyelesaian penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] H. S. Witadiana, N. Nur, and I. S. Wahyuni, "Tingkat pengetahuan dan sumber informasi mengenai lesi ulserasi mulut pada siswa sekolah dasar," vol. 4, no. April, pp. 27–35, 2020, doi: 10.24198/pjdrs.v3i2.
- [2] J. Ferlay *et al.*, "Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012," *Int. J. Cancer*, vol. 136, no. 5, pp. E359–E386, 2015, doi: 10.1002/ijc.29210.
- [3] M. Kanaco, V. Pontoh, and H. Sunaryo, "Pola tumor rongga mulut di Rsup Prof.Dr.R.D Kandou Manado periode 2014-2016," *eCl*, vol. 4, no. 2, pp. 1–5, 2016, doi: 10.35790/ecl.4.2.2016.14474.
- [4] D. N. Suharto, "Analisis Kasus Kanker Lidah Dalam Konteks Asuhan Keperawatan Dengan Pendekatan Comfort Theory Model," *Poltekita J. Ilmu Kesehatan*, vol. 12, no. 2, pp. 88–94, 2018.
- [5] M. Düzlü *et al.*, "The Demographics and Histopathological Features of Oral Cavity Cancers in Turkey," *Turkish J. Med. Sci.*, vol. 46, no. 6, pp. 1672–1676, 2016, doi: 10.3906/sag-1510-97.
- [6] K. Dhanuthai *et al.*, "Oral cancer: A multicenter study," *Med. Oral Patol. Oral y Cir. Bucal*, vol. 23, no. 1, pp. e23–e29, 2018, doi: 10.4317/medoral.21999.
- [7] K. Zielińska, K. Kwasniak, J. Tabarkiewicz, and B. Karczmarek-Borowska, "The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis and progression of neoplasms," *Postepy Hig. Med. Dosw.*, vol. 72, no. November, pp. 896–905, 2018, doi: 10.5604/01.3001.0012.6931.
- [8] A. Ummaimah, A. Efrida, and Z. Syahrul, "Hubungan Rasio Neutrofil – Limfosit Dengan Skor Sequential Organ Failure Assesment Pada Pasien Sepsis Di Intensive Care Unit RSUP Dr. M. Djamil Padang," *J. Kesehat. Andalas*, vol. 9, no. 1S, pp. 16–21, 2020, doi: 10.25077/jka.v9i1s.1150.
- [9] P. Forget, C. Khalifa, J. P. Defour, D. Latinne, M. C. Van Pel, and M. De Kock, "What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?," *BMC Res. Notes*, vol. 10, no. 1, pp. 1–4, 2017, doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
- [10] X. Yin, Y. Xiao, F. Li, S. Qi, Z. Yin, and J. Gao, "Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis," *Med. (United States) Syst. Rev. Meta-Analysis*, vol. 95, no. 3, pp. 1–8, 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000002544.
- [11] B. D. Lin and J. Hottenga, "Causes of variation in the neutrophil – lymphocyte and platelet – lymphocyte ratios: a twin-family study," *Biomark. Med.*, vol. 10, no. 10, pp. 1061–1072, 2016.
- [12] C. N. Wu, H. C. Chuang, Y. T. Lin, F. M. Fang, S. H. Li, and C. Y. Chien, "Prognosis of neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical early-stage tongue (cT1/T2N0) cancer," *Oncotargets. Ther.*, vol. 10, pp. 3917–3924, 2017, doi: 10.2147/OTT.S140800.
- [13] X. Liu, Y. Shen, H. Wang, Q. Ge, A. Fei, and S. Pan, "Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study," *Mediators Inflamm.*, vol. 2016, pp. 1–8, 2016, doi: 10.1155/2016/8191254.
- [14] O. D. Kartika, B. Purwanto, and Y. A. Dewi, "Neutrophil to Lymphocyte Ratio within Clinical Staging of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma," *Althea Med. J.*, vol. 6, no. 4, pp. 176–180, 2019, doi: 10.15850/amj.v6n4.1688.
- [15] S. Dence and J. F. Size, "Updating Guidance for Systematic Reviews: Development of The PRISMA 2020 Statement," *Prism. 2020 Dev.*, vol. 15, no. 4, pp. 357–376, 2020.
- [16] C. Rivera, "Essentials of oral cancer," *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, vol. 8, no. 9, pp. 11884–11894, 2015.
- [17] A. Korniluk, O. Koper, H. Kemoni, and V. Dymicka-Piekarska, "From inflammation to cancer," *Ir. J. Med. Sci.*, vol. 186, no. 1, pp. 57–

- 62, 2017, doi: 10.1007/s11845-016-1464-0.
- [18] M. Murata, "Inflammation and cancer," *Environ. Health Prev. Med.*, vol. 23, no. 1, pp. 1–8, 2018, doi: 10.1186/s12199-018-0740-1.
- [19] R. G. S. Phulari, R. S. Rathore, A. K. Shah, and S. S. Agnani, "Neutrophil: Lymphocyte ratio and oral squamous cell carcinoma: A preliminary study," *J. oral Maxillofac. Pathol.*, vol. 21, no. 3, pp. 244–51, 2017, doi: 10.4103/jomfp.JOMFP.
- [20] S. Rachidi, K. Wallace, J. M. Wrangle, T. A. Day, A. J. Alberg, and Z. Li, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio and overall survival in all sites of head and neck squamous cell carcinoma," *Head Neck*, vol. 176, no. 1, pp. 139–148, 2016, doi: 10.1002/hed.24159.Neutrophil-to-lymphocyte.
- [21] Y. M. Park *et al.*, "A prognostic scoring system using inflammatory response biomarkers in oral cavity squamous cell carcinoma patients who underwent surgery-based treatment," *Acta Otolaryngol.*, vol. 138, no. 4, pp. 422–427, 2018, doi: 10.1080/00016489.2017.1404640.
- [22] T. Hasegawa *et al.*, "Neutrophil-lymphocyte ratio associated with poor prognosis in oral cancer: A retrospective study," *BMC Cancer*, vol. 20, no. 1, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1186/s12885-020-07063-1.
- [23] H. K. Kao *et al.*, "Nomogram based on albumin and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the prognosis of patients with oral cavity squamous cell carcinoma," *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–9, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-31498-z.
- [24] V. Abbate *et al.*, "Pre-treatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a predictor for occult cervical metastasis in early stage (T1-T2 cN0) squamous cell carcinoma of the oral tongue," *Surg. Oncol.*, vol. 27, no. 3, pp. 503–507, 2018, doi: 10.1016/j.suronc.2018.06.002.
- [25] H. Nakashima *et al.*, "Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio predicts the chemoradiotherapy outcome and survival in patients with oral squamous cell carcinoma: A retrospective study," *BMC Cancer*, vol. 16, no. 1, pp. 1–9, 2016, doi: 10.1186/s12885-016-2079-6.
- [26] S. Lee, D. W. Kim, S. Kwon, H. J. Kim, I. H. Cha, and W. Nam, "Prognostic value of systemic inflammatory markers for oral cancer patients based on the 8th edition of AJCC staging system," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-68991-3.
- [27] B. Zhang, W. Du, K. Gan, Q. Fang, and X. Zhang, "Significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in young patients with oral squamous cell carcinoma," *Cancer Manag. Res.*, vol. 11, pp. 7597–7603, 2019, doi: 10.2147/CMAR.S211847.
- [28] P. Diao *et al.*, "Preoperative systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma after curative resection," *J. Transl. Med.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–12, 2018, doi: 10.1186/s12967-018-1742-x.
- [29] J. N. Morey, I. A. Boggero, A. B. Scott, and S. C. Segerstorm, "Current Directions in Stress and Human Immune Function," *Curr. Opin. Psychol.*, vol. 5, no. 13–17, 2015, doi: 10.1016/j.copsyc.2015.03.007.Current.
- [30] D. Mattavelli *et al.*, "Prognostic nomograms in oral squamous cell carcinoma: The negative impact of low neutrophil to lymphocyte ratio," *Front. Oncol.*, vol. 9, no. APR, pp. 1–13, 2019, doi: 10.3389/fonc.2019.00339.
- [31] Z. Lu *et al.*, "Nomogram Based on Systemic Immune-Inflammation Index to Predict Survival of Tongue Cancer Patients Who Underwent Cervical Dissection," *Front. Oncol.*, vol. 10, no. March, pp. 1–11, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.00341.
- [32] S. Bobdey, B. Ganesh, P. Mishra, and A. Jain, "Role of Monocyte Count and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Survival of Oral Cancer Patients," *Int. Arch. Otorhinolaryngol.*, vol. 21, no. 1, pp. 21–27, 2017, doi: 10.1055/s-0036-1587318.
- [33] H. S. Ong, S. Gokavarapu, L. Z. Wang, Z. Tian, and C. P. Zhang, "Low Pretreatment Lymphocyte-Monocyte Ratio and High Platelet-Lymphocyte Ratio Indicate Poor Cancer Outcome in Early Tongue Cancer," *J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 75, no. 8, pp. 1762–1774, 2017, doi: 10.1016/j.joms.2016.12.023.
- [34] J. Shan *et al.*, "Machine Learning Predicts Lymph Node Metastasis in Early-Stage Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma," *J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 78, no. 12, pp. 2208–2218, 2020, doi: 10.1016/j.joms.2020.06.015.
- [35] R. M. Widhyasih, S. D. Rahmadhanti, and R. Fajrunni'mah, "Carcinoembryonic Antigen (CEA) dan Neutrofil-to-Limfosit Ratio (NLR) sebagai Faktor Prediktif Kanker Kolorektal," *J. Ilmu dan Teknol. Kesehat.*, vol. 7, no. 1, pp. 68–76, 2019, doi: 10.32668/jitek.v7i1.223.
- [36] Y. Gao *et al.*, "Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte

- ratio in the prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 51, pp. 88835–88844, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.21340.
- [37] Y. Li *et al.*, “Risk factors analysis of pathologically confirmed cervical lymph nodes metastasis in oral squamous cell carcinoma patients with clinically negative cervical lymph node: Results from a cancer center of central China,” *J. Cancer*, vol. 10, no. 13, pp. 3062–3069, 2019, doi: 10.7150/jca.30502.
- [38] A. Almangush *et al.*, “Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update,” *Oral Oncol.*, vol. 107, no. 104799, 2020, doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104799.
- [39] Y. Choi *et al.*, “Systemic inflammation is associated with the density of immune cells in the tumor microenvironment of gastric cancer,” *Gastric Cancer*, vol. 20, no. 4, pp. 602–611, 2017, doi: 10.1007/s10120-016-0642-0.