

SKRIPSI

Desember 2021

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL TERHADAP LIMFOSIT DENGAN
STADIUM KLINIS PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI RSUP
DR WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JULI 2018 – JULI 2019**



Disusun Oleh:

Nur Fadhila Kurnia

C011171547

Pembimbing:

Prof. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN
DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2021**

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL TERHADAP LIMFOSIT DENGAN
STADIUM KLINIS PENDEKITA KARSINOMA NASOFARING DI RSUP
DR WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JULI 2018 – JULI 2019**

SKRIPSI

Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin

Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat

Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

Nur Fadhila Kurnia

C011171547

Pembimbing

Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu THT-
KL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL TERHADAP LIMFOSIT DENGAN
STADIUM KLINIS PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI RSUP
DR WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JULI 2018 – JULI 2019”**

Hari, Tanggal : Kamis, 2 Desember 2021

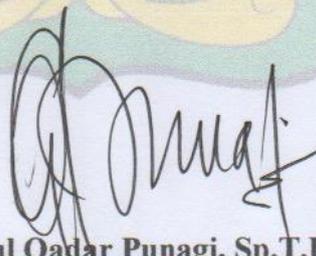
Waktu : 11.30 WITA – selesai

Tempat : Zoom meeting

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Makassar, 9 Desember 2021

Mengetahui,



Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS

NIP. 19630216 198910 1 001

DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN TELINGA, HIDUNG,
TENGGOROK, KEPALA DAN LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2021

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

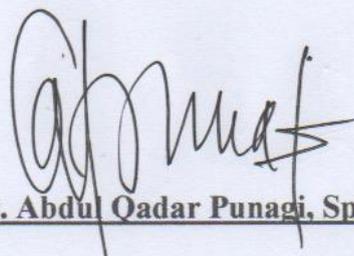
UNIVERSITAS HASANUDDIN

Judul Skripsi :

“HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL TERHADAP LIMFOSIT DENGAN
STADIUM KLINIS PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI RSUP
DR WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JULI 2018 – JULI 2019”

Makassar, 9 Desember 2021

Pembimbing,



Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS

NIP. 19630216 198910 1 001

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

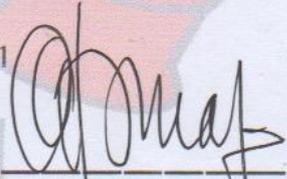
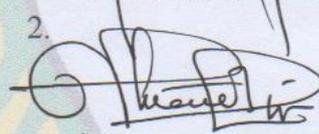
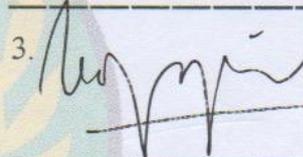
“HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL TERHADAP LIMFOSIT DENGAN STADIUM KLINIS PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JULI 2018 – JULI 2019”

Disusun dan Diajukan Oleh :

Nur Fadhila Kurnia
C011171547

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS	Pembimbing	1. 
2.	Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp. T.H.T.K.L(K), FICS	Penguji I	2. 
3.	Dr. dr. Nova Audrey Luetta Pieter, Sp. T.H.T.K.L(K), FICS	Penguji II	3. 

Mengetahui

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset, & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP 196711031998021001

Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP 196805301997032001

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Nur Fadhila Kurnia
NIM : C011171547
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter Umum
Judul Skripsi : Hubungan Rasio Neutrofil Terhadap Limfosit Dengan Stadium Klinis Penderita Karsinoma Nasofaring Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode Juli 2018 – Juli 2019

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS

Penguji 1 : Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp. T.H.T.K.L(K), FICS

Penguji 2 : Dr. dr. Nova Audrey Luetta Pieter, Sp. T.H.T.K.L(K), FICS

Ditetapkan di : Makassar
Tanggal : 9 Desember 2021

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : Nur Fadhila Kurnia

NIM : C011171547

Tempat & tanggal lahir : Bulukumba, 14 Desember 1997

Alamat tempat tinggal : Jl. Pajjaiang, Perumahan Griya Nuansa Alam Blok B No.9

Alamat email : fadhilakurnia14@gmail.com

Nomor HP : 081242500174

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul “Hubungan Rasio Neutrofil Terhadap Limfosit Dengan Stadium Klinis Penderita Karsinoma Nasofaring Di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Periode Juli 2018 – Juli 2019” adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 9 Desember 2021



Nur Fadhila Kurnia

C011171547

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas kasih dan karunia-Nya, skripsi yang berjudul "Hubungan Rasio Neutrofil Terhadap Limfosit Dengan Stadium Klinis Penderita Karsinoma Nasofaring di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Periode Juli 2018- Juli 2019" dapat terselesaikan. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih banyak kepada:

1. Allah SWT atas kekuatan dan nikmat yang tak terhingga sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Orang Tua, Arifuddin dan Naila Suyuti, serta adik Muhammad Farchan Nugraha dan Tariza Amalia Putri yang senantiasa mendukung dan memberi semangat bahkan saat terpuruk tetap mendampingi, tak henti memanjatkan doa untuk memberi kekuatan pada penulis.
3. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
5. Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.THT-KL(K), FICS selaku pembimbing, atas kesabaran, kebaikan hati, waktu, bimbingan mulai dari penyusunan proposal sampai pada penyusunan skripsi ini.
6. Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp. THT-KL (K), FICS dan Dr. dr. Nova Audrey Luetta Pieter, Sp. THT-KL (K), FICS selaku penguji atas kesediaannya meluangkan waktu untuk memberikan masukan untuk skripsi ini.
7. Irene Silva Pangedongan yang menemani mengambil data rekam medik dan teman penulis berbagi cerita baik suka maupun duka.

8. Asriana Ramdhani, Irene Silva Pangedongan, Dewi Nur Julianti, Rhestyel Dwi Shintiya, Andi Izzah Qarimah, Dundu Saputri, Irmayanti, Fadila Zainuddin, Satya Meylisa Mada, dan Catheria Josephine Sampetoding, teman-teman yang selalu menjadi tempat penulis menyampaikan semua yang ada dipikiran penulis, memberi saran maupun motivasi, dan selalu meluangkan waktu untuk bercengkrama dan bertukar cerita. Selain itu, sepuluh orang tersebut yang menjadi saksi hidup dalam perjalanan masa pre-klinik, selalu menyemangati dan mengingatkan berbagai hal, termasuk dalam penyelesaian skripsi ini.
9. Teman-teman V17REOUS Angkatan 2017 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu mendukung dan memotivasi penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
10. Terakhir semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini namun tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun dari semua pihak. Semoga skripsi ini bisa berkontribusi dalam perbaikan upaya kesehatan dan bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, 9 Desember 2021

Nur Fadhila Kurnia

Nur Fadhila Kurnia (C011171547)

Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS

Hubungan Rasio Neutrofil Terhadap Limfosit Dengan Stadium Klinis Penderita Karsinoma Nasofaring Di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Periode Juli 2018 – Juli 2019

ABSTRAK

Pendahuluan: Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil terhadap limfosit dengan stadium klinis pada pasien karsinoma nasofaring. Sedangkan tujuan khusus untuk mengetahui karakteristik penderita karsinoma nasofaring. Mengetahui gambaran kadar neutrofil perifer pada penderita karsinoma nasofaring. Mengetahui gambaran kadar limfosit perifer pada penderita karsinoma nasofaring. Mengetahui gambaran NLR pada stadium klinis pasien karsinoma nasofaring. **Metode:** Populasi sasaran dalam penelitian ini adalah seluruh penderita karsinoma nasofaring. Populasi terjangkau adalah seluruh penderita karsinoma nasofaring yang sedang menjalani pengobatan di RSUP. Dr Wahidin Sudirohusodo untuk periode Juli 2018 sampai Juli 2019. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan cross-sectional. **Hasil:** Berdasarkan analisis statistik data, penelitian ini tidak menemukan hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil-limfosit dengan stadium klinis karsinoma nasofaring ($P = 0,252$), bahkan setelah koreksi jenis kelamin. Uji statistik digunakan untuk melihat ada tidaknya hubungan antara kedua variabel tersebut adalah uji Kruskal-Wallis, yang dipilih karena merupakan uji komparatif non parametrik untuk variabel dengan kategori lebih dari dua. **Kesimpulan:** Tidak menemukan adanya hubungan bermakna antara rasio neutrofil-limfosit dengan stadium klinis nasofaring ($P=0,252$), bahkan setelah dikoreksi berdasarkan jenis kelamin.

Kata Kunci : Karsinoma nasofaring, Neutrofil, Limfosit, Stadium klinis

THESIS

FACULTY OF MEDICINE, HASANUDDIN UNIVERSITY

DECEMBER 2020

Nur Fadhila Kurnia (C011171547)

Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS

The Relationship between Neutrophil on Lymphocyte Ratio with Clinical Stage of Nasopharyngeal Carcinoma Patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital for the Period July 2018 - July 2019

ABSTRACT

Introduction: The general objective of this study was to determine the relationship between the ratio of neutrophils to lymphocytes and the clinical stage in patients with nasopharyngeal carcinoma. While the specific goal is to know the characteristics of patients with nasopharyngeal carcinoma. Knowing the description of peripheral neutrophil levels in patients with nasopharyngeal carcinoma. Knowing the description of peripheral lymphocyte levels in patients with nasopharyngeal carcinoma. Knowing the picture of NLR at the clinical stage of patients with nasopharyngeal carcinoma. **Methods:** The target population in this study were all patients with nasopharyngeal carcinoma. The affordable population is all patients with nasopharyngeal carcinoma who are undergoing treatment at. RSUP. Dr Wahidin Sudirohusodo for the period July 2018 to July 2019. This study is an observational-analytic study and the design of the study is cross-sectional. **Results:** Based on statistical analysis of the data, this study did not find a significant relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and the clinical stage of nasopharyngeal carcinoma ($P = 0.252$), even after correcting for sex. Statistical tests were used to see whether or not there was a relationship. between these two variables is the Kruskal-Wallis test, which was chosen because it is a non-parametric comparative test for variables with more than two categories. **Conclusions:** Based on statistical analysis of the data, this study did not find a significant relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and the clinical stage of nasopharyngeal carcinoma ($P = 0.252$), even after correcting for sex.

Keywords: Nasopharyngeal Carcinoma, Neutrophil, Lymphocyte, Clinical Stage

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA	vii
KATA PENGANTAR.....	1
ABSTRAK	3
DAFTAR ISI	5
DAFTAR TABEL	7
DAFTAR GAMBAR	8
DAFTAR LAMPIRAN	9
BAB I PENDAHULUAN	10
1.1. Latar Belakang	10
1.2. Rumusan Masalah	12
1.3. Tujuan Penelitian	12
1.4. Manfaat Penelitian	13
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	14
2.1. Karsinoma Nasofaring	14
2.1.1 Anatomi Nasofaring	14
2.1.2 Definisi	15
2.1.3 Epidemiologi	16
2.1.4 Etiologi dan Faktor Risiko	17
2.1.5 Patogenesis	24
2.1.6 Patofisiologi dan Manifestasi Klinis	31
2.1.7 Diagnosis	33
2.1.8 Klasifikasi	39
2.1.9 Penatalaksanaan	42
2.2 Neutrofil	46
2.3 Limfosit	49
2.4 Hubungan antara Inflamasi dengan Karsinoma	52
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN	59
3.1 Kerangka Teori.....	59
3.2 Kerangka Konsep	60

3.3 Hipotesis Penelitian.....	60
BAB IV METODE PENELITIAN	61
4.1 Desain Penelitian	61
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	61
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	61
4.4 Variabel penelitian	62
4.5 Definisi Operasional.....	63
4.6 Alat Pengumpulan Data	63
4.7 Manajemen Penelitian	64
4.8 Analisis Data	64
4.9 Etika Penelitian	65
BAB V HASIL PENELITIAN.....	66
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	66
5.2 Rasio Neutrofil-Limfosit.....	67
5.3 Stadium Klinis Karsinoma Nasofaring	67
5.4 Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dengan Stadium Klinis Karsinoma Nasofaring.....	69
BAB VI PEMBAHASAN	72
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	72
6.2 Rasio Neutrofil-Limfosit.....	73
6.3 Stadium Klinis Karsinoma Nasofaring	73
6.4 Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dengan Stadium Klinis Karsinoma Nasofaring.....	74
6.6 Keterbatasan Penelitian	76
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	77
7.1 Kesimpulan.....	77
7.2 Saran.....	77
DAFTAR PUSTAKA	78

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Stadium TNM (AJCC edisi kedelapan)	40
Tabel 2.2 Pengelompokkan Stadium (<i>stage grouping</i>)	41
Tabel 2.3 Modalitas Terapi pada Karsinoma Nasofaring	42
Tabel 2.4 Rangkuman Edukasi kepada Pasien	46
Tabel 2.5 Impilkasi Klinis Neutrofil	48
Tabel 2.6 Faktor Pengganggu Neutrofil	49
Tabel 2.7 Impilkasi Klinis Limfosit	51
Tabel 2.8 Faktor Pengganggu Limfosit.....	51
Tabel 5.1 Proporsi Jenis Kelamin Pada Subjek Penelitian.....	66
Tabel 5.2 Distribusi Usia Pada Subjek Penelitian.....	66
Tabel 5.3 Distribusi Jumlah Neutrofil, Limfosit, dan Rasio Neutrofil- Limfosit	67
Tabel 5.4 Uji Normalitas	67
Tabel 5.5 Proporsi Stadium Karsinoma Nasofaring.....	68
Tabel 5.6 Proporsi Parameter Stadium Karsinoma Nasofaring	68
Tabel 5.7 Hubungan antara rasio Neutrofil-Limfosit dengan Stadium Klinis Karsinoma Nasofaring.....	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Nasofaring.	15
Gambar 2.2 Langkah-Langkah Karsiogenesis	26
Gambar 2.3 Langkah-Langkah Metastasis.....	27
Gambar 2.4 Patogenesis Karsinoma Nasofaring.....	30
Gambar 2.5 Algoritma Diagnosis Karsinoma Nasofaring	34
Gambar 2.6 Endoskopi Nasal Karsinoma Nasofaring	36
Gambar 2.7 Perubahan Klasifikasi Karsinoma Nasofaring.....	40
Gambar 2.8 Algoritma Penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring.....	43
Gambar 2.9 Sel Darah Putih Diferensial.....	47
Gambar 2.10 Nilai Normal Neutrofil	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Permohonan Rekomendasi Etik.....	83
Lampiran 2 Permohonan Izin Penelitian.....	84
Lampiran 3 Rekomendasi Persetujuan Etik	85
Lampiran 4 Data Hasil Penelitian	86
Lampiran 5 Biodata Penulis	88

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Karsinoma nasofaring merupakan keganasan/tumor ganas yang terbentuk pada jaringan nasofaring (terletak di belakang rongga hidung langsung di bawah dasar tengkorak). Berbagai penelitian mengemukakan bahwa karsinoma nasofaring berhubungan dengan *Epstein-Barr Virus* (EBV) dan beberapa faktor lain (seperti lingkungan, genetik, asap rokok, asap kayu bakar, dan debu kayu).¹⁻³

Karsinoma nasofaring merupakan salah satu karsinoma yang dilaporkan memiliki insiden kurang dari 1 kasus per 100.000 penduduk, namun insiden tertinggi dilaporkan di Cina Selatan, yaitu sebanyak 50 kasus per 100.000 penduduk (terutama di Provinsi Guan Dong). Secara global, sekitar 65.000 kasus karsinoma nasofaring dilaporkan setiap tahun dan lebih dari 80% berasal dari Cina Selatan dan Asia Tenggara.²⁻⁵ Karsinoma ini endemik dilaporkan di Cina Selatan, Asia Tenggara, suku asli Eskimo, dan Afrika Utara dengan rata-rata 4-25 kasus per 100.000 penduduk.^{3,6}

Banyak ahli menyatakan bahwa respon inflamasi sistemik memiliki hubungan erat dengan karsinoma, termasuk karsinoma nasofaring. Respon inflamasi dikatakan memiliki peranan penting dalam mekanisme karsinogenesis, yaitu tahap awal, pertumbuhan, dan perkembangan keganasan.^{7,8} Neutrofil dan Limfosit memiliki peranan dalam mekanisme respon inflamasi tersebut, dimana neutrofil dapat melepaskan substansi-

substansi yang dapat merugikan pejamu, yaitu merangsang pertumbuhan tumor atau berpotensi memberikan prognosis buruk pada tumor.^{9,10} Sedangkan limfosit, melalui sistem imun adaptif dan *innate* dapat bertindak sebagai anti tumor atau memiliki kemampuan mengeliminasi tumor.¹¹

Berbagai penelitian meyakini bahwa *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) atau rasio neutrofil terhadap limfosit merupakan penanda inflamasi yang dapat menjadi prognostik independen dan berhubungan dengan respon inflamasi berbagai tahap karsinogenesis (termasuk inisiasi, invasi, perkembangan, dan metastasis) dan harapan hidup penderita dengan berbagai jenis keganasan. Peningkatan NLR terbukti berhubungan dengan hasil yang merugikan dari beberapa karsinoma, dimana karsinoma nasofaring merupakan salah satunya.¹²⁻¹⁵

Kartika (2019) melaporkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara NLR dengan stadium klinis dari karsinoma nasofaring, dimana semakin tinggi NLR, semakin tinggi stadium klinis, dan begitupun sebaliknya.¹⁵ Takenaka (2017) dalam penelitian meta analisis terhadap 9 penelitian (5.397 pasien) melaporkan bahwa sekalipun setengah dari penelitian melaporkan hasil yang tidak signifikan, namun gabungan dari Hazard Ratio (HR) menunjukkan bahwa secara signifikan *overall survival/OS/kesintasan* secara umum, *disease-specific survival/DSS/kesintasan* spesifik penyakit, *progression-free survival/PFS*, dan *distant metastatic-free survival/DMFS* yang lebih buruk berhubungan dengan peningkatan NLR.¹⁶ Kemudian, Ye (2016) melaporkan bahwa NLR

yang tinggi berhubungan dengan metastasis jauh pada penderita karsinoma nasofaring.¹⁴

Data tersebut membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul “Hubungan Rasio Neutrofil terhadap Limfosit dengan Stadium Klinis pada Penderita Karsinoma Nasofaring di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode Juli 2018 - Juli 2019.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara rasio neutrofil terhadap limfosit dengan stadium klinis pada penderita karsinoma nasofaring?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara rasio neutrofil terhadap limfosit dengan stadium klinis pada penderita karsinoma nasofaring.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran karakteristik penderita karsinoma nasofaring.
2. Mengetahui gambaran kadar neutrofil perifer pada penderita karsinoma nasofaring.
3. Mengetahui gambaran kadar limfosit perifer pada penderita karsinoma nasofaring.

4. Mengetahui gambaran NLR pada stadium klinis penderita karsinoma nasofaring.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Aspek Pengembangan Ilmu

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara rasio neutrofil terhadap limfosit dengan stadium klinis pada penderita karsinoma nasofaring.

1.4.2. Aspek Aplikasi

1. Dengan mengetahui hubungan antara rasio neutrofil terhadap limfosit dengan stadium klinis pada penderita karsinoma nasofaring, maka dapat dipertimbangkan kegunaannya sebagai alat prognostik bagi penderita karsinoma nasofaring yang tergolong mudah dan murah dalam penggunaannya.
2. Dengan mengetahui hubungan antara rasio neutrofil terhadap limfosit dengan stadium klinis pada penderita karsinoma nasofaring, maka hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi penelitian selanjutnya.

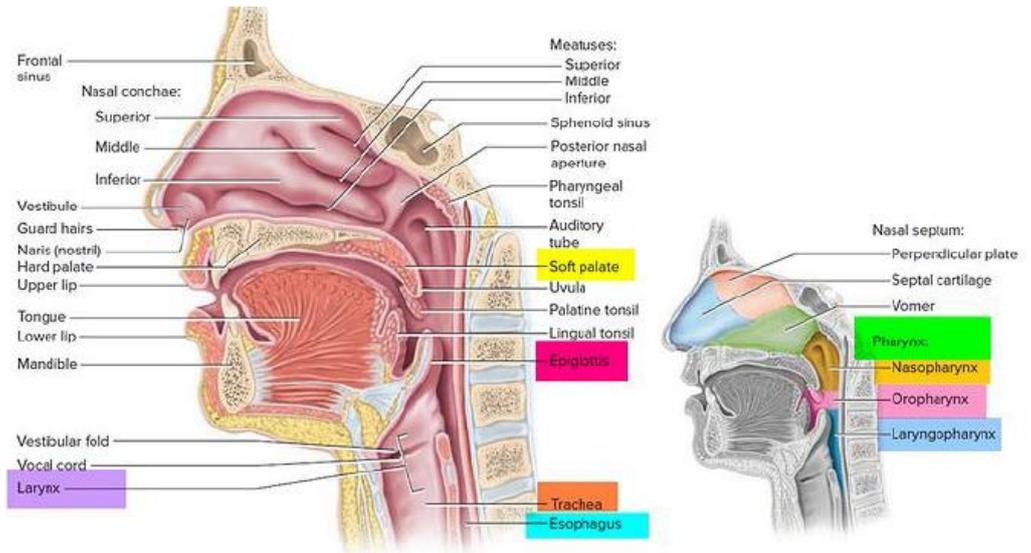
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Karsinoma Nasofaring

2.1.1. Anatomi Nasofaring

Nasofaring merupakan suatu ruang atau rongga berbentuk kubus dengan ukuran yang sangat bervariasi, terletak di belakang rongga hidung langsung di bawah dasar tengkorak. Ukuran melintang dan tinggi nasofaring pada orang dewasa adalah sekitar 4 cm, sedangkan ukuran anteroposteriornya sekitar 2-4 cm. ke depan berhubungan dengan rongga hidung melalui koana serta tepi belakang dari septum nasi, sehingga hidung tersumbat merupakan gangguan yang sering timbul. Ke arah belakang, nasofaring berbatasan dengan ruang retrofaring, fascia pre vertebra servikalis I, II, dan otot dinding faring. Pada dinding lateral nasofaring terdapat ostium tuba eustasius dengan tonjolan tulang rawan dibagian superio-posterior yang disebut torus tubarius, sehingga penyebaran tumor ke arah lateral akan menyebabkan sumbatan ostium tuba eustachius sehingga mengganggu pendengaran. Ke arah postero-superior dari torus tubarius terdapat fossa Rosenmuller yang merupakan lokasi tersering karsinoma nasofaring. Lihat Gambar 2.1.^{2,17}



Gambar 2.1. Anatomi nasofaring ²

Atap nasofaring merupakan beberapa lipatan mukosa yang dibentuk oleh jaringan lunak sub mukosa. Pada usia muda, dinding superio-posterior nasofaring umumnya tidak rata, oleh karena adanya jaringan limfoid sekunder yaitu adenoid atau tonsila faringea, yang biasanya rudimenter pada orang dewasa. Jaringan limfoid di mukosa nasofaring dan adenoid bersama tonsila palatina, tonsila lingualis dan *bilateral pharyngeal lymphoid bands* membentuk suatu lingkaran yang disebut *ring of waldeyer*. *Foramen lacerum*, yang terbuka langsung kedalam pertengahan *fossa cranial*, terletak dalam perbatasan nasofaring dan merupakan rute penting untuk penyebaran karsinoma nasofaring sampai kedalam pertengahan fossa cranial.²

2.1.2. Definisi

Karsinoma merupakan kanker yang dimulai di kulit atau di jaringan yang melapisi atau menutupi organ dalam.¹ Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan/tumor ganas yang terbentuk

pada jaringan nasofaring. Karsinoma ini berasal dari epitel pseudokolumner submukosal dan glandula seromukosa atau jaringan limfoepitelial pada nasofaring. Keganasan nasofaring terbanyak adalah *squamous cell carcinomas*/karsinoma sel skuamosa, yaitu keganasan yang dimulai pada *flat cells*/sel datar yang melapisi nasofaring (70% kasus), limfoma (20% kasus), sisanya (10% kasus) merupakan neoplasma yang berasal dari kelenjar saliva minor seromusinos (karsinoma kistik adenoid, karsinoma mukoepidermoid, adenokarsinoma, tumor ganas campuran, karsinoma sel aciner).^{2,18}

2.1.3. Epidemiologi

Pada sebagian besar dunia, insiden karsinoma nasofaring dilaporkan adalah kurang dari 1 kasus per 100.000 populasi.^{3,4} Secara global, kira-kira 65.000 kasus karsinoma nasofaring baru dilaporkan setiap tahun dan lebih dari 80% berasal dari Cina selatan dan Asia Tenggara. Insiden tertinggi dari karsinoma nasofaring dilaporkan di Cina Selatan (50 kasus per 100.000 penduduk), terutama di Provinsi Guan Dong.^{2,3,5} Karsinoma Nasofaring endemik dilaporkan di Cina Selatan, Asia Tenggara, suku asli Eskimo, dan Afrika Utara dengan rata-rata 4-25 kasus per 100.000 penduduk, dimana jumlahnya 50-100 kali lebih tinggi dibandingkan jumlah kasus di negara-negara lain didunia.^{3,6}

Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas kepala leher dengan angka kejadian tertinggi dan menjadi salah satu penyebab

kematian utama di bidang Ilmu Penyakit Telinga Hidung dan Tenggorok, baik di Indonesia maupun di Asia Tenggara (hampir 60% tumor ganas kepala leher adalah karsinoma nasofaring). Data dari bagian THT-KL RSUD Dr. Soetomo (2000-2002) menunjukkan penderita karsinoma nasofaring adalah sebanyak 67,7% dari semua jenis keganasan THT-KL.²

Penderita laki-laki dan perempuan dilaporkan adalah 3 berbanding 1, terbanyak pada usia dekade 3 hingga dekade 6. Sekalipun dapat ditemukan pada semua usia, tetapi insiden tertinggi adalah pada usia 40-60 tahun.^{2,17}

Epstein Barr Virus (EBV) atau virus Epstein-Barr merupakan salah satu penyebab karsinoma nasofaring. Virus ini dapat masuk ke dalam tubuh tanpa menyebabkan suatu kelainan dalam jangka waktu yang lama. Kebiasaan mengonsumsi ikan asin secara terus-menerus mulai dari masa kanak-kanak dan kebiasaan mengonsumsi makanan yang diawetkan dan mengandung nitrosamin merupakan mediator utama yang dapat mengaktifkan virus ini. Sehingga daerah dengan konsumsi ikan asin lebih sering ditemukan karsinoma nasofaring.²

2.1.4. Etiologi dan Faktor Risiko

2.1.4.1. Virus Epstein Barr

Virus Epstein-Barr adalah suatu virus herpes manusia, anggota genus *Lymphocryptovirus* biasanya dibawa seumur hidup sebagai suatu infeksi yang

asintomatik. EBV merupakan agen penyebab infeksi mononukleosis dan telah dihubungkan dengan perkembangan beberapa tumor maligna (termasuk neoplasma sel-B, yaitu limfoma Burkitt, penyakit Hodgkin, bentuk-bentuk tertentu dari limfoma sel-T, dan beberapa tumor epitelial seperti karsinoma nasofaring tidak berdiferensiasi. Genom dari EBV tersusun oleh DNA rantai ganda, linier sepanjang 172 kb. Karsinoma nasofaring merupakan hasil interaksi antara kondisi genetik yang *susceptible* dan bahan karsinogenik termasuk infeksi EBV. Ditemukannya DNA virus Epstein-barr pada sel karsinoma nasofaring menjadi bukti bahwa virus ini bertanggung jawab pada proses perubahan sel nasofaring menjadi ganas.²

Meskipun terdapat hubungan erat infeksi EBV dengan karsinoma nasofaring, peran infeksi EBV pada mekanisme terjadinya karsinoma nasofaring masih membingungkan atau belum jelas. Infeksi EBV yang ditemukan secara konsisten pada karsinoma nasofaring tampaknya tidak cukup untuk menginduksi transformasi karsinoma nasofaring menjadi ganas. Hal ini disebabkan oleh karena tidak semua kasus infeksi EBV akan berkembang menjadi karsinoma nasofaring. Temuan ini menimbulkan perkiraan bahwa terdapat kofaktor lain disamping infeksi EBV yang diperlukan untuk proses

transformasi. Interaksi yang rumit antara EBV dengan stroma inang dan perubahan genetik pada sel inang yang terinfeksi cenderung terlibat dalam perjalanan penyakit karsinoma nasofaring. Infeksi EBV dimulai dengan masuknya virus ke dalam sel epitel faring, kemudian diikuti dengan replikasi virus. Setelah berada di dalam inti sel epitel, DNA virus masuk (insersi) ke dalam rangkaian DNA sel inang yang akhirnya menjadi DNA bermutasi. Mutasi DNA tersebut mentranskripsikan protein baru ke permukaan onkogen.^{2,3}

Hubungan infeksi EBV dan karsinoma nasofaring pertama kali diindikasikan berdasarkan bukti serologis bahwa pasien karsinoma nasofaring memiliki titer antibodi lebih tinggi terhadap antigen kapsid virus dan antigen awal dibandingkan dengan kontrol pasien sehat. Peningkatan antibodi IgA dan anti-Dnase terhadap EBV terbukti memiliki hubungan yang kuat dengan perkembangan keganasan selanjutnya dalam kelompok besar.³

2.1.4.2. Lingkungan

Sejumlah agen berupa faktor lingkungan telah dikaitkan dengan risiko karsinoma nasofaring. Telah dilaporkan dalam penelitian sebelumnya bahwa konsumsi ikan asin masyarakat Kanton di Cina, terutama selama masa

kanak-kanak, berkorelasi dengan peningkatan risiko karsinoma nasofaring pada populasi endemik. Dilaporkan sekitar 90% kasus di Hongkong berhubungan dengan konsumsi ikan asin dalam jangka waktu panjang dan mulai sejak dini. Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa tumor ganas hidung dan paranasal timbul pada tikus yang diberi makan ikan asin. Makanan asin dan makanan yang diawetkan lainnya (termasuk pasta udang dan sayuran yang diawetkan) dapat mewakili independen faktor risiko untuk karsinoma nasofaring pada masyarakat Cina. Volatil nitrosamin dalam beberapa jenis makanan tradisional Cina Selatan dipostulatkan sebagai karsinogen dan diduga sebagai awal berkembangnya karsinoma nasofaring individu yang secara genetik rentan. Mengonsumsi makanan karsinogen seperti ini selama masa kanak-kanak dapat menyebabkan akumulasi genetik yang menyimpang dan pengembangan keganasan pada nasofaring sejak usia dini. Konsumsi ikan asin masyarakat negara Hongkong telah turun drastis selama 20 tahun terakhir, dan dilaporkan juga terjadi penurunan kasus. Selain itu, penelitian di Amerika Serikat sendiri menemukan bahwa formaldehid dapat menjadi faktor risiko karsinoma nasofaring.^{2,3}

Penggunaan obat-obatan herbal tradisional juga dilaporkan menjadi faktor yang berhubungan dengan

peningkatan risiko karsinoma nasofaring pada negara-negara Asia. Dilaporkan bahwa konsumsi buah-buahan segar dan sayuran berdaun (terutama jika dikonsumsi sejak kanak-kanak), merupakan faktor protektif terhadap kejadian karsinoma nasofaring.^{2,3}

Faktor risiko non-diet yang terkait dengan peningkatan risiko karsinoma nasofaring, yaitu paparan kerja terhadap formaldehid, debu kayu, dan asap obat nyamuk.^{2,3}

2.1.4.3. Genetik

Etnis pada kejadian karsinoma nasofaring yang berbeda menunjukkan kontribusi penting dari kerentanan genetik terhadap perjalanan penyakit penyakit tersebut. Telah dinyatakan sebelumnya kejadian tertinggi karsinoma nasofaring adalah di Cina Selatan. Bahkan, generasi kedua dan ketiga dari Cina Selatan yang bermigrasi ke daerah dengan insiden rendah di Amerika Serikat tetap saja masih memiliki risiko tinggi terjadi karsinoma nasofaring dari populasi penduduk meskipun telah terjadi asimilasi budaya. Kemudian, penelitian yang pernah dilakukan terhadap dua grup etnik, yaitu Cina dan India yang tinggal di daerah yang sama (Singapura) dan mendapat infeksi EBV pada usia dini

(6-9) tahun menunjukkan bahwa insiden karsinoma nasofaring hanya tinggi pada grup etnis Cina.^{2,3}

2.1.4.4. Asap Rokok

Pada banyak penelitian dikatakan bahwa merokok berhubungan dengan terjadinya karsinoma nasofaring. Merokok dapat meningkatkan serum anti-EBV. Serum anti-EBV merupakan penanda tumor yang digunakan untuk menilai adanya proses keganasan pada nasofaring. Anti-EBV terbagi menjadi serum anti-EBV *viral capsid antigen immunoglobulin A* dan anti-EBV Dnase. Peningkatan marker anti-EBV positif dapat dimiliki pada orang-orang yang memiliki kebiasaan merokok aktif selama lebih dari 20 tahun.³

Penelitian di Amerika melaporkan bahwa dua pertiga karsinoma nasofaring WHO tipe 1 disebabkan oleh asap rokok, sedangkan karsinoma nasofaring WHO tipe 2 dan 3 tidak berhubungan dengan asap rokok. Asap rokok mengandung sekitar 4.000 senyawa kimia dan lebih dari 60 senyawa kimia tersebut bersifat karsinogen. Selain itu, penelitian lain melaporkan bahwa pada perokok berat, insiden kanker nasofaring meningkat 2-4 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang bukan perokok. Seorang perokok aktif dengan konsumsi rokok lebih dari 30 bungkus dalam

setahun dapat meningkatkan kejadian karsinoma nasofaring dibandingkan dengan yang menghabiskan kurang dari 30 bungkus rokok dalam setahun.³

2.1.4.5. Asap Kayu Bakar dan Debu Kayu

Risiko terjadinya karsinoma nasofaring meningkat terhadap paparan debu kayu yang terakumulasi dalam jangka waktu lama. Debu kayu bersifat iritatif dan dapat menyebabkan inflamasi pada epitel nasofaring, sehingga mengurangi bersihan mukosiliar dan perubahan sel epitel di nasofaring. Partikel debu berukuran sedang (5-10 μm) mudah diserap di daerah faring. Beberapa penelitian epidemiologi menemukan bahwa faktor risiki timbulnya karsinoma nasofaring meningkat pada mereka yang terpapar dengan debu kayu dan tergantung dari lamanya serta dosis paparan.³

Selain itu, salah satu faktor risiko lainnya adalah orang yang bekerja pada suhu tinggi dan lingkungan kerja yang mudah terbakar. Nasofaring merupakan daerah utama terperangkapnya partikel ukuran sedang (5-10 μm) dari partikel-partikel inhalasi sehingga memudahkan penyerapan zat kimia ke dalam epitel nasofaring dan zat inhalasi ini bersifat karsinogen sebagai faktor risiko timbulnya karsinoma nasofaring. Paparan asap kayu hasil dari

pembakaran kayu bakar untuk memasak selama lebih dari 10 tahun dapat meningkatkan kejadian karsinoma nasofaring sekitar 6 kali lipat.³

2.1.5. Patogenesis

2.1.5.1. Patogenesis Molekuler Kanker atau Keganasan

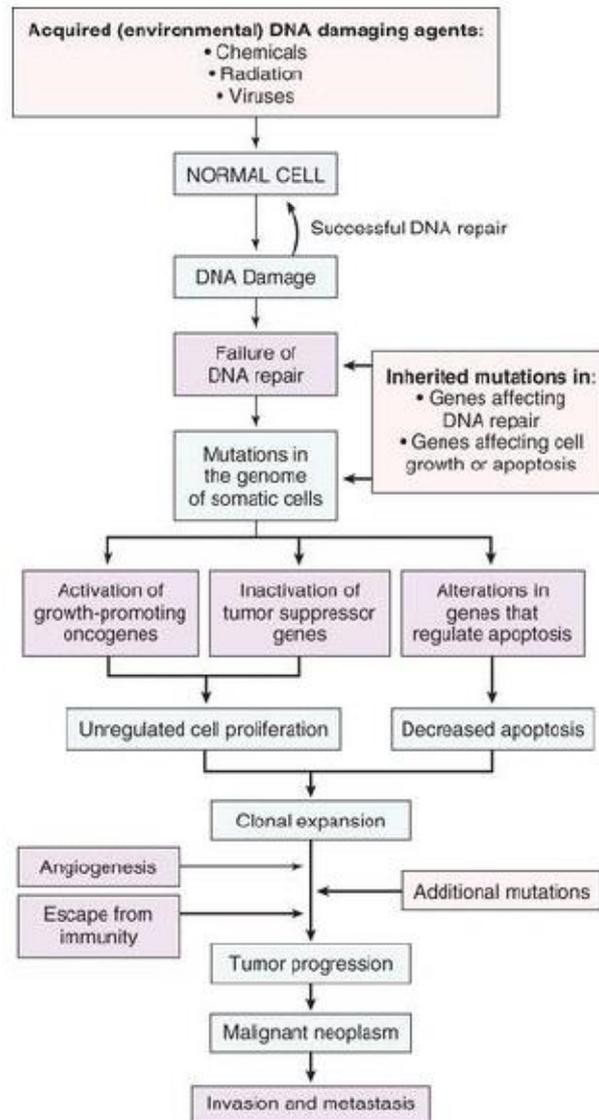
Pengetahuan mengenai patogenesis molekuler keganasan secara umum dibutuhkan untuk memahami patogenesis karsinoma nasofaring. Terdapat beberapa prinsip yang perlu diketahui mengenai dasar terbentuknya karsinoma, dimana prosesnya terangkum pada Gambar 2.2. Prinsip-prinsip tersebut akan dijelaskan pada paragraf-paragraf selanjutnya.¹⁹

Karsinogenesis bermula dari kerusakan genetik yang non-letal. Kerusakan tersebut dapat disebabkan oleh agen yang terdapat di lingkungan, seperti zat kimia, radiasi, maupun infeksi. Agen tersebut dapat juga diturunkan melalui *germ line*. Namun, mutasi juga dapat terjadi secara acak dan tidak terduga.¹⁹

Karsinogenesis terdiri dari banyak langkah pada tingkat genetik maupun fenotip akibat banyak mutasi. Hasilnya, neoplasma dapat berprogresi menjadi ganas, dengan karakteristik neoplasma ganas, seperti pertumbuhan

berlebihan, invasi lokal, dan kemampuan metastasis yang jauh.¹⁹

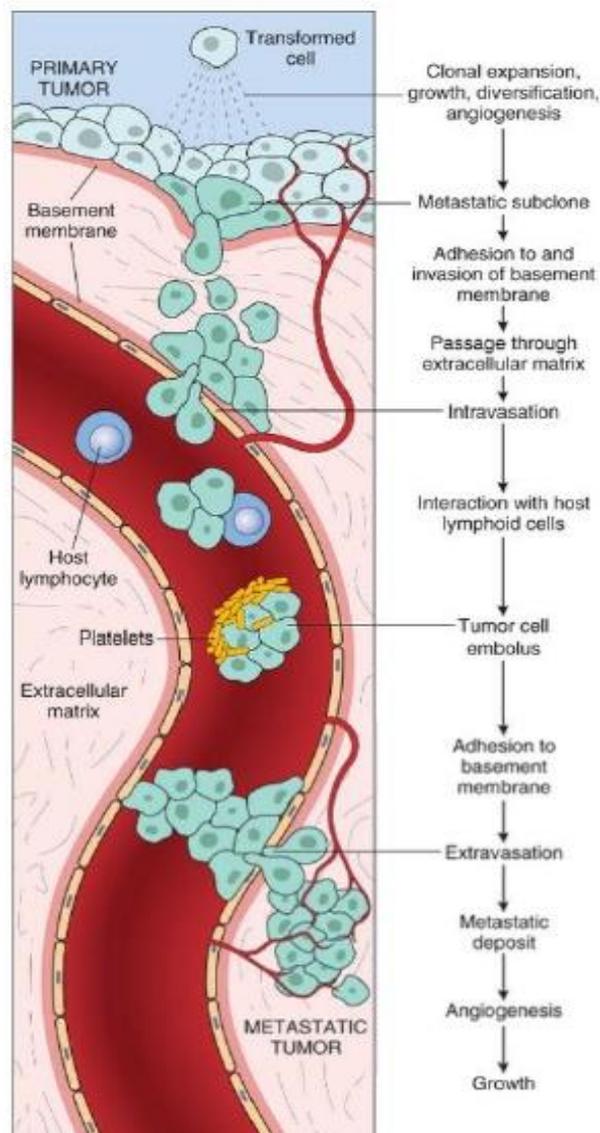
Sebuah tumor berasal dari satu sel prekursor yang rusak dan mengalami ekspansi klonal. Kemudian, gen yang menjadi target kerusakan adalah empat kelas gen regulator normal, yaitu proto-onkogen yang mempromosikan pertumbuhan, gen supresor tumor yang menghambat pertumbuhan, gen pengatur apoptosis, dan gen yang terlibat dalam reparasi DNA.¹⁹



Gambar 2.2. Langkah-langkah karsinogenesis¹⁹

Jadi, secara singkat, sel yang normal mula-mula terpajan agen yang dapat merusak DNA. Apabila reparasi DNA gagal terjadi karena gen-gen pengatur pertumbuhan sel rusak, maka sel akan mengalami pertumbuhan klonal yang tidak terkontrol. Lama-kelamaan, terjadi progresi tumor yang dapat berujung pada neoplasma yang malignan.

Neoplasma yang malignan atau keganasan memiliki karakteristik berupa invasi dan metastasis.¹⁹



Gambar 2.3. Langkah-langkah metastasis¹⁹

Pada metastasis, sel tumor terlepas dari massa primer dan memasuki aliran darah atau sistem limfatik, lalu tumbuh di tempat yang jauh dari situs awal. Proses ini terdiri dari invasi sel tumor ke matriks ekstraseluler, diseminasi vaskuler, penempatan sel tumor, dan kolonisasi. Melalui penelitian pada manusia dan tikus, ditemukan bahwa

metastasis tidak selalu muncul, walaupun jutaan sel terlepas dalam sirkulasi setiap harinya dari suatu tumor. Hal ini disebabkan oleh berbagai mekanisme kontrol (misalnya sistem imun adaptif dan induksi apoptosis) yang mengatur setiap langkah dari proses metastasis, sehingga tidak semua sel dapat bertahan hidup. Langkah-langkah metastasis dapat dilihat pada Gambar 2.3.¹⁹

2.1.5.2. Patogenesis Karsinoma Nasofaring

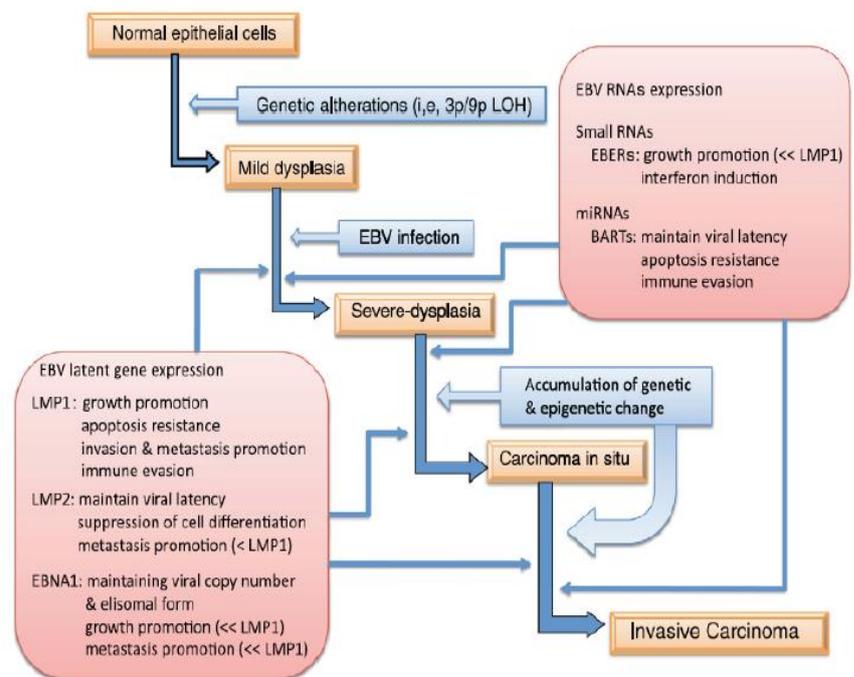
Telah ditemukan bahwa perkembangan karsinoma nasofaring salah satunya dipengaruhi oleh kenaikan titer antibodi anti-EBV yang konsisten. Akan tetapi, mekanisme molekuler dan hubungan patofisiologi dari karsinogenesis terkait EBV masih belum sepenuhnya jelas. Selain itu, walaupun karsinoma nasofaring sering dihubungkan dengan EBV, namun virus tersebut tidak mengubah sel-sel epitel nasofaring menjadi sel-sel klon yang proliferasif (sekali pun dapat mentransformasi sel B primer). Agar terbentuk karsinoma nasofaring, mula-mula diperlukan infeksi laten dan litik dari EBV, (pakar menduga hal ini didukung oleh perubahan genetik yang dapat diidentifikasi pada epitel nasofaring premalignan). Setelah itu, infeksi laten dan litik terjadi dan menghasilkan produk tertentu, kemudian

ekspansi klonal dan transformasi sel epitel nasofaring premalignan berkembang menjadi sel kanker.¹⁹⁻²¹

Setelah faktor genetik dan lingkungan merangsang perubahan pada epitel nasofaring, EBV memperparah keadaan epitel tersebut. EBV menginfeksi sel karsinoma nasofaring secara laten. Virus ini kemudian memasuki fase litik yang produktif. Karsinoma nasofaring diketahui mengekspresikan tiga protein yang dikode oleh EBV, RNA kecil, dan mikroRNA. Protein-protein yang diekspresikan diantaranya adalah EBNA1, LMP1, dan LMP2. Dalam perkembangan karsinoma nasofaring, LMP1 diduga memiliki peran sentral. LMP1 disekresi melalui eksosom dan masuk ke dalam sel-sel yang tidak terinfeksi EBV melalui endositosis. LMP1 juga mempengaruhi lingkungan sekeliling tumor. LMP1 merupakan onkogen primer yang dapat meniru fungsi salah satu reseptor TNF, yakni CD40. Akibatnya, protein tersebut dapat menginisiasi beberapa alur persinyalan yang merangsang perubahan fenotip dan morfologi sel epitel. LMP1 juga mengakibatkan peningkatan *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). Pada proses EMT, sel-sel karsinoma akan menurunkan penanda epitel tertentu dan meningkatkan penanda mesenkim tertentu, sehingga menimbulkan perkembangan fenotip promigratori yang penting dalam proses metastasis. Oleh

karena itu, LMP1 juga berperan dalam menimbulkan sifat metastasis dari karsinoma nasofaring. Peningkatan EMT oleh LMP1 ini diikuti dengan ekspresi penanda sel punca kanker/sel progenitor kanker serta pemberian sifat-sifat mirip sel punca/sel progenitor kepada sel.^{19,20}

Protein-protein lainnya serta ekspresi RNA juga memiliki peranan dalam karsinogenesis dari karsinoma nasofaring. Sebagai contoh, LMP2 yang mempertahankan latensi virus. Peran-peran protein dan RNI serta proses patogenesis karsinoma nasofaring terangkum dalam Gambar 2.4.²⁰



Gambar 2.4. Patogenesis karsinoma nasofaring²⁰

2.1.6. Patofisiologi dan Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari karsinoma nasofaring yang paling sering timbul adalah kelainan pada leher, telinga, hidung, saraf kranial. Karsinoma nasofaring harus dicurigai apabila dijumpai trias gejala, yaitu tumor leher, gejala intrakranial, dan gejala hidung atau telinga.²

Sumber lain mengelompokkan gejala dari karsinoma nasofaring dibagi menjadi 4 kategori: (1) gejala terkait massa nasofaring seperti epistaxis, obstruksi, dan nasal *discharge*; (2) gejala terkait disfungsi tuba Eustachius seperti berkurangnya pendengaran dan tinnitus; (3) gejala terkait keterlibatan basis cranii (erosi) seperti sakit kepala, diplopia, rasa sakit pada wajah, dan baal/*paresthesia*; dan (4) massa pada leher.²²

Berdasarkan perkembangan tumornya, karsinoma nasofaring dibagi menjadi gejala dini dan gejala lanjut. Gejala dini meliputi gejala hidung dan telinga. Gejala hidung menurut Prasad, sebesar 56% dapat berupa epistaksis berulang dan biasanya disertai rhinitis kronis dengan ingus yang kental, hidung tersumbat, dan suara bindeng, sehingga nasofaring harus diperiksa dengan cermat, kalau perlu dengan nasofaringoskopi. Terkadang, walaupun telah tumbuh tumor, namun belum tampak gejalanya oleh karena masih terdapat di bawah mukosa (*creeping tumor*). Gejala telinga sering terjadi (sekitar 59-73%) sehingga sering menyebabkan pasien berobat ke dokter adalah oleh karena rasa penuh, tidak nyaman di telinga, suara mendengung,

sampai rasa nyeri di telinga. Keluhan tersebut kadang disertai tuli, oleh karena tempat asal tumor dekat dengan muara *tuba eustachius* (*fossa Rossemuller*), akibatnya terjadi oklusi atau otitis media serosa. Kecenderungan terjadi penurunan pendengaran, kerusakan palatum mole dan nyeri mandibula disebut sebagai *Triad Trotter*. Seringkali pasien dengan gangguan pendengaran ini baru menyadari bahwa penyebab utamanya adalah karsinoma nasofaring.²

Sel tumor biasanya masuk rongga tengkorak melalui foramen laserum dan menyebabkan kerusakan atau lesi pada grup anterior saraf kranial, yaitu N. III, IV, V, dan VI. Gangguan pada N. III berupa ptosis dan gangguan gerakan bola mata (oftalmoplegia). Gangguan N. IV mengakibatkan kelumpuhan muskulus obliquus inferior bola mata. Lesi pada N. IV ini jarang merupakan kelainan yang berdiri sendiri, akan tetapi lebih sering diikuti oleh kelumpuhan N. III. Gangguan N. V mengakibatkan keluhan neuralgia trigeminal dan parestesi wajah (sering ditemukan ahli saraf), penekanan saraf tersebut terjadi pada dinding lateral sinus kavernosus. Gangguan pada N. VI mengakibatkan lumpuh pada muskulus rektus bulbi lateral sehingga timbul diplopia dan strabismus, sehingga tidak jarang gejala ini membawa pasien untuk mendatangi pasien terlebih dahulu datang ke dokter mata.²

Perluasan sel tumor melalui foramen jugulare, maka proses akan berlanjut mengenai saraf kranial ke IX, X, XI, dan XII. Apabila sudah mengenai seluruh saraf otak (disebut sindrom unilateral), dapat

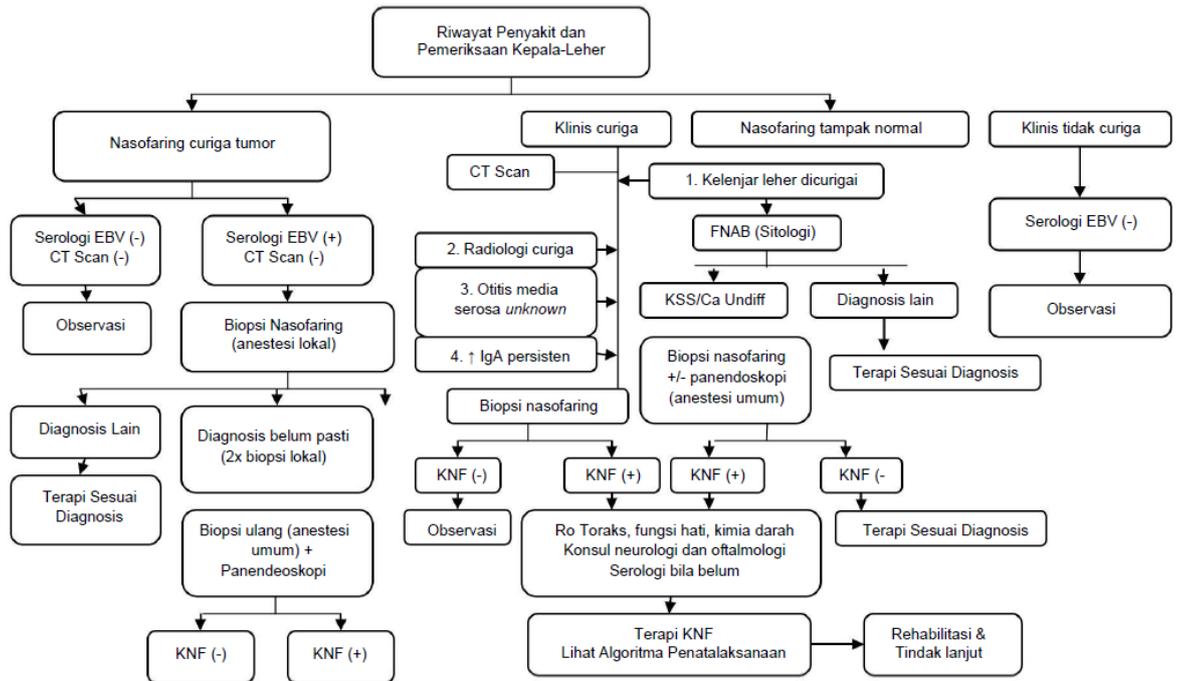
disertai destruksi tulang tengkorak, dimana hal ini menunjukkan prognosis buruk. tumor dapat meluas ke superior menuju intrakranial dan menjalar sepanjang fossa kranii media, disebut penjalaran petrosfenoid.²

Perluasan sel tumor ke arah anterior menuju rongga hidung, sinus paranasal, fossa pterigopalatina dan dapat mencapai apeks orbita. Tumor yang besar dapat mendesak palatum mole, menimbulkan gejala obstruksi jalan napas atas dan jalan makanan. perluasan sel tumor ke arah postero lateral menuju ke ruang parafaring dan fossa pterigopalatina, kemudian masuk ke foramen jugulare.²

2.1.7. Diagnosis

Karsinoma nasofaring merupakan keganasan yang sulit ditegakkan diagnosisnya secara dini oleh karena selain gejala awal tidak khas, lokasinya tersembunyi sehingga biopsi pada daerah tersebut seringkali negatif.²

Diagnosis dari karsinoma nasofaring terutama ditegakkan berdasarkan: (1) anamnesis/pemeriksaan fisik; (b) pemeriksaan nasofaring; (c) biopsi nasofaring dan limfonodi serta pemeriksaan patologi anatomi; (d) pemeriksaan radiologi; (e) pemeriksaan serologi; dan (f) stadium. Algoritma diagnosis karsinoma nasofaring dapat dilihat pada Gambar 2.5.^{2,23}



Gambar 2.5. Algoritma diagnosis karsinoma nasofaring²³

2.1.7.1. Anamnesis/Pemeriksaan Fisik

Pasien perlu diberi beberapa pertanyaan terkait gejala yang mengarah pada diagnosis karsinoma nasofring (misalnya, gejala dini seperti epistaksis, pilek, atau sumbatan di hidung; gejala telinga, seperti berdenging, rasa penuh, dan nyeri pada telinga; gejala saraf, berupa gangguan saraf kranial, seperti diplopia, gerakan bola mata terbatas, parestesia daerah pipi, neuralgia trigeminal, paresis/oralialis arkus faring, kelumpuhan otot bahu, sering tersedak).²

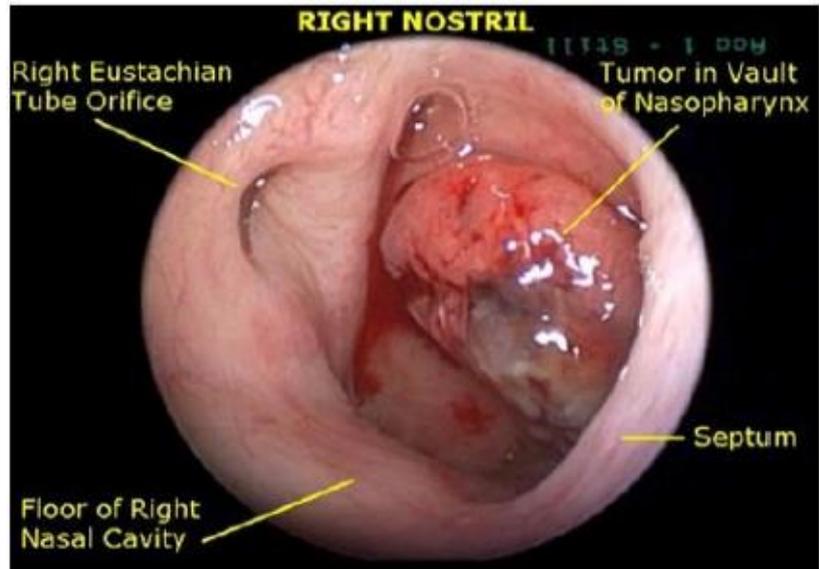
Gejala lanjut, meliputi limfadenopati serfikal (benjolan di leher). Perlu ditanyakan juga gejala akibat perluasan tumor ke tulang, hati, dan paru berupa nyeri pada tulang, gangguan fungsi hati, dan batuk. Kemudian, perlu

dicari tahu faktor risiko atau mediator terjadinya karsinoma ini, seperti genetik/ras, konsumsi ikan asin yang diawetkan, kebiasaan memasak dengan bumbu/bahan tertentu, kebiasaan memasak dengan kayu bakar.²

2.1.7.2. Pemeriksaan Nasofaring

Pemeriksaan nasofaring atau nasofaringoskopi dapat dilakukan dengan cara trans oral (melalui rongga mulut). Teknik pemeriksaan yang diteliti merupakan prosedur sangat penting, meliputi pemeriksaan rinoskopi posterior (dengan atau tanpa nelaton kateter) atau endoskopi memakai alat endoskop kaku (*rigid nasopharyngoscope*) maupun lentur (*fiberoptic nasopharyngoscope*).²

Untuk kepentingan biopsi nasofaring dengan teknik aspirasi jarum halus (FNA) dilakukan secara trans nasal. Dengan teknik tersebut, nasofarin dapat dilihat secara langsung. Lihat Gambar 2.6.²



Gambar 2.6. Endoskopi nasal karsinoma nasofaring memperlihatkan massaglobuler nasofaring yang mudah berdarah²

2.1.7.3. Biopsi Nasofaring dan Limfonodi serta Pemeriksaan Patologi Anatomi

Pemeriksaan biopsi buta atau *blind biopsy* dilakukan dengan alat forseps melalui rongga hidung dengan posisi diarahkan ke fossa Rosenmuller. Pada karsinoma nasofaring stadium III dan IV, keberhasilan cara ini sangat tinggi (hampir mendekati 100%). Pemeriksaan biopsi nasofaring sampai saat ini diakui sebagai *gold standar* untuk menegakkan diagnosis karsinoma nasofaring.²

Biopsi jaringan limfonodi terutama di daerah leher dapat membantu mengetahui penyebaran sel-sel kanker ke pembuluh limfe. Di samping untuk melihat secara langsung, teknik pemeriksaan tersebut juga diperlukan untuk

melakukan biopsi guna tegaknya diagnosis pasti secara histopatologis.²

Karsinoma nasofaring dapat dibagi dalam 3 jenis gambaran histopatologi, yaitu: (1) karsinoma sel skuamosa dengan keratinisasi (WHO tipe I). Tipe ini mempunyai sifat pertumbuhan yang jelas pada permukaan mukosa nasofaring. Sel kanker dapat berdiferensiasi baik-sedang dan menghasilkan cukup banyak bahan keratin, baik di dalam sitoplasma maupun di luar sel.; (2) karsinoma sel skuamosa tanpa keratinisasi (WHO tipe II). Tipe ini menunjukkan diferensiasi sedang dan sebagian lainnya dengan sel yang lebih ke arah diferensiasi baik. Sel-sel ganas tersusun *stratified* atau berhimpitan menyerupai gambaran pada karsinoma transisional.; (3) Karsinoma tanpa diferensiasi disebut *indifferentiated* (WHO tipe III). Tipe ini mempunyai gambaran histopatologi yang sangat heterogen, sel ganas. Tipe tanpa diferensiasi dan tanpa keratinisasi memiliki sifat yang sama, yaitu radiosensitif. Sedangkan tipe dengan keratinisasi kurang radiosensitif.²

2.1.7.4. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi dapat dilakukan dalam berbagai cara, yaitu foto kranium antero-posterior, lateral, dan *Water's*; *computed tomography/CT* (tomografi

komputer); *magnetic resonance imaging*/MRI (resonansi magnetik); *positron emission tomography*/PET; atau *bone scan* (dapat melihat metastasis tulang).^{2,23}

Foto kranium antero-posterior, lateral, dan *Waters*. Foto polos dapat menunjukkan massa jaringan lunak di daerah nasofaring. Foto dasar tengkorak dapat memperlihatkan destruksi atau erosi tulang di daerah fossa cerebri media. Foto polos lateral dapat mengetahui penebalan jaringan lunak di dinding posterior, proyeksi basis untuk melihat struktur tulang dan foramen, proyeksi antero-posterior dan *Water's* untuk mengetahui adanya ekspansi tumor ke rongga hidung, sinus paranasal, dan rongga orbita. Pemeriksaan ini juga dapat melihat perluasan dan kekambuhan tumor pasca radioterapi di daerah tulang kranium maupun sinus paranasal.²

Tomografi komputer. Saat ini, CT *scan* merupakan pemeriksaan penunjang diagnostik yang sangat unggul dalam menganalisa tulang dan bentuk jaringannya, besar serta arah perluasan tumor nasofaring dengan lebih akurat. Kelebihan lain, yaitu dapat menunjukkan kelainan minimal (misalnya, asimetri fossa Rosenmuller atau pertumbuhan endofitik).²

Resonansi magnetik memiliki keuntungan (pada kasus karsinoma nasofaring, antara lain tidak memerlukan

kontras, mempermudah penegakan diagnosis, serta deteksi metastasis ke otak, medula spinalis, dan basis cranii.²

Pemeriksaan PET merupakan pemeriksaan kedokteran nuklir dengan menggunakan *18-fluoro-2-deoxy glucose* yang mengandung zat atom radioaktif, memberi informasi mengenai derajat metabolisme glukosa pada jaringan berbeda. Pemeriksaan ini memiliki akurasi tinggi dalam mendeteksi jaringan kanker residu atau rekuren dan sangat bermanfaat, terutama untuk mengetahui penyebaran sel kanker ke kelenjar getah bening.²

2.1.7.5. Pemeriksaan Serologi

Pemeriksaan antibodi spesifik sebagai *tumor marker* yang paling bermanfaat untuk diagnosis karsinoma nasofaring adalah IgA anti VCA dan IgA atau IgG anti EA.²

Pada beberapa pasien, ekspresi EBV dalam darah dapat menunjang diagnosis karsinoma ini, dimana pada beberapa penelitian disebutkan bahwa terdapat hubungan antara infeksi EBV dengan kejadian karsinoma nasofaring.²

2.1.8. Klasifikasi

Terdapat beberapa klasifikasi karsinoma nasofaring. Salah satunya adalah klasifikasi berdasarkan WHO. Perubahan klasifikasi

karsinoma nasofaring sejak tahun 1978 sampai saat ini dapat dilihat pada Gambar 2.7.²⁴

<p>World Health Organization (1978)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Squamous cell carcinoma2. Nonkeratinizing carcinoma3. Undifferentiated carcinoma <p>World Health Organization (1991)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Squamous cell carcinoma2. Nonkeratinizing carcinoma<ol style="list-style-type: none">a. Differentiated nonkeratinizing carcinomab. Undifferentiated carcinoma <p>World Health Organization (2005)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Squamous cell carcinoma2. Nonkeratinizing carcinoma<ol style="list-style-type: none">a. Differentiated nonkeratinizing carcinomab. Undifferentiated carcinoma3. Basaloid squamous carcinoma

Gambar 2.7. Perubahan klasifikasi karsinoma nasofaring (1978 sampai sekarang)²⁵

Keratinizing squamous cell carcinoma merupakan tipe yang menunjukkan diferensiasi skuamous dengan adanya *intercellular bridges*, dan keratin dalam gambaran histologinya. *Nonkeratinizing carcinoma* (mencakup tipe berdiferensiasi dan tidak berdiferensiasi), pada umumnya lebih radiosensitif dan memiliki hubungan kuat dengan EBV. *Basaloid squamous cell carcinoma* merupakan tipe histologi yang jarang, terdiri dari komponen basaloid dan komponen skuamous.²⁵

Klasifikasi stadium TNM (AJCC edisi kedelapan) dapat dilihat pada Tabel 2.1 dan Tabel 2.2 di bawah ini.²³

Tabel 2.1. Klasifikasi stadium TNM (AJCC edisi kedelapan)²³

Tumor Primer (T)	
------------------	--

TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
----	----------------------------------

T0	Tidak terdapat tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tumor terbatas pada nasofaring, atau tumor meluas ke orofaring dan atau rongga hidung tanpa perluasan ke parafaringeal
T2	Tumor dengan perluasan ke parafaringeal
T3	Tumor melibatkan struktur tulang dari basis kranii dan atau sinus paranasal
T4	Tumor dengan perluasan intrakranial dan atau keterlibatan saraf kranial, hipofaring, orbita, atau dengan perluasan ke fossa infratemporal/ <i>masticator space</i>
KGB Regional (N)	
NX	KGB regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak terdapat metastasis ke KGB regional
N1	Metastasis unilateral di KGB, 6 cm atau kurang di atas fossa supraklavikula
N2	Metastasis bilateral di KGB, 6 cm atau kurang dalam dimensi terbesar di atas fosa supraklavikula
N3	Metastasis di KGB, ukuran >6 cm
N3a	Ukuran >6 cm
N3b	Perluasan ke fosa supraklavikula
Metastasis Jauh (M)	
MX	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh

Tabel 2.2. Pengelompokan stadium (*stage grouping*)²³

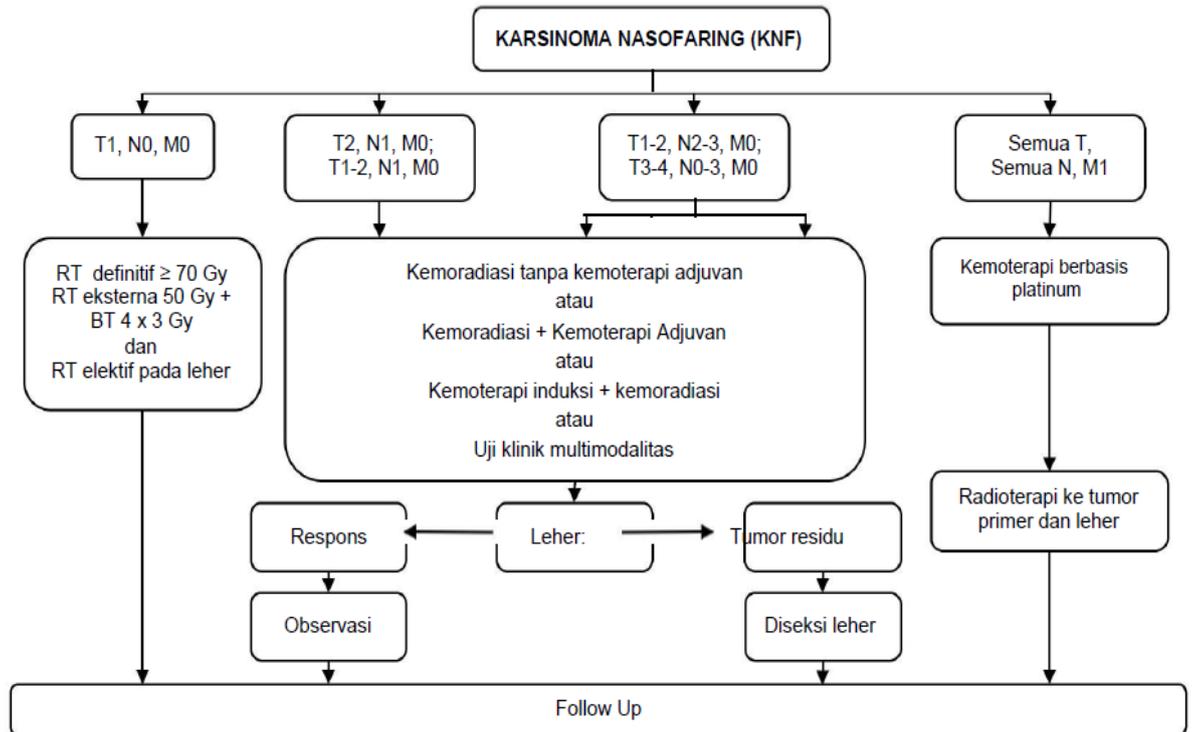
Pengelompokan Stadium						
		Tis	T1	T2	T3	T4
M0	N0	0	I	II	III	IVA
	N1		II	II	III	IVA
	N2		III	III	III	IVA
	N3		IVB	IVB	IVB	IVB
M1			IVC	IVC	IVC	IVC

2.1.9. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan terhadap karsinoma nasofaring mencakup radiasi, kemoterapi, kombinasi keduanya, dan didukung dengan tatalaksana simptomatik sesuai dengan gejala. Pedoman modalitas tatalaksana karsinoma nasofaring dapat dilihat pada Tabel 2.3 dan pada Gambar 2.8.²³

Tabel 2.3. Modalitas terapi pada karsinoma nasofaring²³

Pedoman Modalitas Terapi pada Karsinoma Nasofaring			
Stadium dini	Stadium I (T1N0M0)	Radiasi saja	Rekomendasi II, A
Stadium intermediet	Stadium II (T1-2, N1-2, M0)	Kemoradiasi konkuren	I, B
Stadium lanjut	Stadium III, IVA, IVB, (T3-4, N0-3, M0)	Kemoradiasi konkuren +/- kemoterapi adjuvan	I, A
Perencanaan terapi radiasi problematik (tumor yang berbatasan dengan organ berisiko, misalnya kiasma optikum)	Stadium IVA, IVB (T4 atau N3)	Kemoterapi induksi, diikuti dengan kemoradiasi konkuren	II, B



Gambar 2.8. Algoritma penatalaksanaan karsinoma nasofaring²³

2.1.9.1. Radioterapi

Pemberian radioterapi dalam bentuk IMRT lebih terpilih dibandingkan dengan 3D-CRT. Penatalaksanaan radioterapi tentunya memiliki aturan dosis dan perencanaan organ yang berisiko.²³

2.1.9.2. Obat-Obatan Simptomatik

Obat simptomatik yang diberikan pada pasien karsinoma nasofaring, yaitu obat kumur yang mengandung antiseptik dan *astrigent* (diberikan 3-4 kali sehari pada reaksi akut pada mukosa mulut, berupa nyeri untuk mengunyah dan menelan), antimikotik (pada tanda-tanda moniliasis),

anestesi lokal (pada nyeri menelan), terapi simptomatik (pada mual, anoreksia).²³

2.1.9.3. Kemoterapi

Kombinasi kemoterapi sebagai radiosensitizer terutama diberikan pada pasien dengan T2-T4 dan N1-N3. Kemoterapi sebagai radiosensitizer diberikan preparat *platinum based* 30-40 mg/m² sebanyak 6 kali, setiap minggu sekali 2,5-3 jam sebelum dilakukan radiasi. Kemoterapi kombinasi/dosis penuh dapat diberikan pada N3 > 6 cm sebagai neoadjuvan setiap 3 minggu sekali, dan dapat juga diberikan pada kasus rekuren/metastatis. Terapi sistemik pada karsinoma ini adalah dengan kemoradiasi dilanjutkan dengan kemoterapi adjuvant²³

2.1.9.4. Dukungan Nutrisi

Pasien karsinoma nasofaring sering mengalami malnutrisi maupun malnutrisi berat. Prevalensi kaheksia pada kanker kepala-leher (termasuk karsinoma nasofaring) dapat mencapai 67%. Malnutrisi dan kaheksia dapat mempengaruhi respons terapan kualitas hidup, dan kesintasan pasien. Pasien juga seringkali mengalami efek samping terapi, berupa mukositis, xerostomia, mual, muntah, diare, disgeusia, dsb. Berbagai kondisi tersebut dapat

meningkatkan stres metabolisme, sehingga pasien perlu mendapatkan tatalaksana nutrisi secara optimal.²³

Penyintas kanker sebaiknya memiliki berat badan ideal dan menerapkan pola makan yang sehat, tinggi buah, sayur, dan biji-bijian, serta rendah lemak, daging merah, dan alkohol. Pasien juga direkomendasikan untuk mempertahankan atau meningkatkan aktivitas fisik selama dan setelah pengobatan untuk membantu pembentukan massa otot, fungsi fisik, dan metabolisme tubuh (rekomendasi tingkat A). Selain itu, pasien dianjurkan terus melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan secara teratur dan menghindari sedentari.²³

2.1.9.5. Rehabilitasi Medik

Rehabilitasi medik berujuan untuk mengoptimalkan pengembalian kemampuan fungsi dan aktivitas kehidupan sehari-hari, serta meningkatkan kualitas hidup pasien dengan cara aman dan efektif, sesuai kemampuan yang ada.²³

Pendekatan rehabilitasi medik dapat diberikan sedini mungkin sejak sebelum pengobatan definitif diberikan dan dapat dilakukan pada berbagai tingkat tahapan dan pengobatan penyakit yang disesuaikan dengan tujuan penanganan rehabilitasi kanker, yaitu preventif, restorasi, suportif, atau paliatif.²³

2.1.9.6. Edukasi

Hal-hal yang perlu diedukasikan dapat dilihat pada

Tabel 2.4.²³

Tabel 2.4. Rangkuman edukasi kepada pasien²³

Topik Edukasi kepada Pasien	
Radioterapi	<ul style="list-style-type: none">• Efek samping radiasi akut yang dapat muncul (xerostomia, gangguan menelan, nyeri saat menelan), maupun lanjut (fibrosis, mulut kering, dsb)• Anjuran untuk selalu menjaga kebersihan mulut dan perawatan kulit (area radiasi) selama terapi
Kemoterapi	Efek samping kemoterapi yang mungkin muncul (mual, muntah, dsb)
Nutrisi	Edukasi jumlah nutrisi, jenis, dan cara pemberian nutrisi sesuai dengan kebutuhan
Metastasis pada tulang	<ul style="list-style-type: none">• Kemungkinan fraktur patologis sehingga pada pasien yang berisiko diedukasi untuk berhati-hati saat aktivitas atau mobilisasi• Mobilisasi menggunakan alat fiksasi eksternal dan/atau dengan alat bantu jalan dengan pembebanan bertahap
Lainnya	<ul style="list-style-type: none">• Anjuran untuk kontrol rutin pasca pengobatan• Anjuran untuk menjaga pola hidup yang sehat

2.2. Neutrofil

2.2.1. Deskripsi

Neutrofil adalah jenis leukosit yang paling banyak dan diproduksi dalam 7-14 hari, serta bertahan dalam sirkulasi selama 6 jam. Neutrofil berukuran lebih besar dari limfosit kecil berbentuk bulat dengan sitoplasma yang banyak dan agak kemerahan. Inti berwarna ungu, berbentuk batang atau segmen. Dikatakan berbentuk

batang apabila lekukan inti melebihi setengah diameter inti, berbentuk segmen bila inti terbagi menjadi beberapa bagian yang saling dihubungkan dengan benang kromatin. Sitoplasma bergranula warna keunguan. Jenis leukosit ini terutama berfungsi sebagai pertahanan terhadap invasi mikroba melalui fagositosis (membunuh dan mencerna mikroorganisme). Neutrofil memegang peranan penting dalam kerusakan jaringan yang berkaitan dengan penyakit non-infeksi, seperti artritis reumatoid, asma, dan radang perut. Peningkatan jumlah neutrofil mengindikasikan infeksi bakterial akut. Lihat Gambar 2.9. dan Gambar 2.10.²⁶⁻²⁸

	Neutrofil-Segment	Neutrofil-Bands	Eosinofil	Basofil	Limfosit	Monosit
Persentase %	36-73	0-12	0-6	0-2	15-45	0-10
Jumlah absolute (/mm ³)	1.260-7.300	0-1440	0-500	0-150	800-40.00	100-800

Gambar 2.9. Sel darah putih diferensial²⁶

Nilai normal: Segment : 36% - 73% SI unit : 0,36 – 0,73
 Bands : 0% - 12% SI unit : 0,00 – 0,12

Gambar 2.10. Nilai normal neutrofil²⁶

2.2.2. Implikasi Klinis

Implikasi klinis neutrofil dapat dilihat pada Tabel 2.5.²⁶

Tabel 2.5. Implikasi klinis neutrofil²⁶

No.	Implikasi Klinis
1	Neutrofilia, yaitu peningkatan persentase neutrofil, disebabkan oleh infeksi bakteri dan parasit, gangguan metabolit, perdarahan dan gangguan myeloproliferatif.
2	Neutropenia yaitu penurunan persentase neutrofil, dapat disebabkan oleh penurunan produksi neutrofil, peningkatan kerusakan sel, infeksi bakteri, infeksi virus, penyakit hematologi, gangguan hormonal dan infeksi berat.
3	<i>Shift to left</i> atau peningkatan bands (sel belum dewasa) terjadi ketika neutrofil muda dilepaskan ke dalam sirkulasi. Hal ini disebabkan oleh infeksi, obat kemoterapi, gangguan produksi sel (leukemia) atau perdarahan.
4	<i>Shift of the right</i> atau peningkatan segment (sel dewasa) terjadi pada penyakit hati, anemia megaloblastik karena kekurangan B12 dan asam folat, hemolisis, kerusakan jaringan, operasi, obat (kortikosteroid).
5	Peningkatan jumlah neutrofil berkaitan dengan tingkat keganasan infeksi
6	Derajat neutrofilia sebanding dengan jumlah jaringan yang mengalami inflamasi.
7	Jika peningkatan neutrofil lebih besar daripada peningkatan sel darah merah total mengindikasikan infeksi yang berat.
8	Pada kasus kerusakan jaringan dan nekrosis (seperti: kecelakaan, luka bakar, operasi), neutrofilia terjadi akibat peningkatan zat neutrofilik atau mekanisme lain yang belum diketahui.

2.2.3. Faktor Pengganggu

Faktor yang dapat mengganggu neutrofil dapat dilihat pada Tabel 2.6.²⁶

Tabel 2.6. Faktor pengganggu neutrofil²⁶

No.	Faktor Pengganggu
1	Kondisi fisiologis, seperti stres, senang, takut, marah, olahraga secara sementara menyebabkan peningkatan neutrofil.
2	Wanita yang melahirkan dan menstruasi dapat terjadi neutrofilia.
3	Pemberian steroid: puncak neutrofilia pada 4 hingga 6 jam dan kembali normal dalam 24 jam (pada infeksi parah, neutrofilia tidak terjadi).
4	Paparan terhadap panas atau dingin yang ekstrim.
5	Umur: anak-anak merespon infeksi dengan derajat leukositosis neutrofilia yang lebih besar dibandingkan dewasa; beberapa pasien lanjut usia merespon infeksi dengan derajat neutrofil yang lemah, bahkan ketika terjadi infeksi parah.
6	Resistensi: Orang pada semua kisaran umur dalam kondisi kesehatan lemah tidak merespon dengan neutrofilia yang bermakna.
7	Myelosupresif kemoterapi.

2.2.4. Hal yang Harus diwaspadai

Agranulositosis (ditandai dengan neutropenia dan leukopenia) sangat berbahaya dan sering berakibat fatal karena tubuh tidak terlindungi terhadap mikroba. Pasien yang mengalami agranulositosis harus diproteksi terhadap infeksi melalui teknik isolasi terbalik dengan penekanan pada teknik pencucian tangan.²⁶

2.3. Limfosit

2.3.1. Deskripsi

Limfosit merupakan sel darah putih dengan jumlah kedua terbanyak. Sel ini berukuran kecil dan bergerak ke daerah inflamasi

pada tahap awal dan tahap akhir proses inflamasi. Limfosit sendiri terdiri dari limfosit kecil dan limfosit besar. Limfosit kecil berukuran 8-10 μm , berbentuk bulat, berinti kira-kira sebesar ukuran eritrosit normal, inti limfosit mengisi sebagian besar dari ukuran sel dengan kromatin yang padat bergumpal berwarna biru ungu tua, dan sitoplasmanya tidak mengandung granula. Limfosit besar berukuran 12-16 μm , berbentuk bulat atau agak tidak beraturan; berinti oval atau bulat, terletak di tepi sel. Sitoplasmanya relatif lebih banyak dibandingkan limfosit kecil, biru muda atau dapat mengandung granula azurofil yang berwarna merah.^{26,27}

Limfosit merupakan sumber imunoglobulin yang penting dalam respon imun seluler tubuh. Kebanyakan limfosit terdapat di limpa, jaringan limfatikus, dan nodus limfa. Hanya 5% dari total limfosit yang beredar pada sirkulasi. Limfosit terdiri dari 2 tipe, yaitu sel T (timus) dan sel B (sumsum tulang) sel T berperan terutama pada reaksi imun tipe seluler, sedangkan sel B berperan pada imunitas humoral (produksi antibodi). Sel T adalah sel pembunuh (*killer cell*), sel supresor, dan sel T4 *helper*. Peningkatan hitung limfosit mengindikasikan adanya infeksi bakteri kronis atau infeksi viral akut.^{26,28,29}

2.3.2. Implikasi Klinik

Faktor yang dapat mengganggu limfosit dapat dilihat pada Tabel 2.7.²⁶

Tabel 2.7. Implikasi klinis limfosit²⁶

No.	Implikasi Klinis
1	Limfositosis dapat terjadi pada penyakit virus, penyakit bakteri dan gangguan hormonal.
2	Limfopenia dapat terjadi pada penyakit Hodgkin, luka bakar dan trauma.
3	Virosites (limfosit stres, sel tipe Downy, limfosit atipikal) adalah tipe sel yang dapat muncul pada infeksi jamur, virus dan paratoksoid, setelah transfusi darah dan respon terhadap stres.
4	Perubahan bentuk limfosit dapat digunakan untuk mengukur histokompatibilitas.
5	Jumlah absolut limfosit < 1000 menunjukkan <i>anergy</i> .

2.3.3. Faktor Pengganggu

Faktor yang dapat mengganggu neutrofil dapat dilihat pada Tabel 2.8.²⁶

Tabel 2.8. Faktor pengganggu limfosit²⁶

No.	Faktor Pengganggu
1	Limfositosis pada pediatri merupakan kondisi fisiologis pada bayi baru lahir yang meliputi peningkatan sel darah putih dan limfosit yang nampak tidak normal yang dapat keliru dengan keganasan sel.
2	Olahraga, stres emosional dan menstruasi dapat menyebabkan peningkatan limfositosis.

2.3.4. Hal yang Harus diwaspadai

Penurunan limfosit < 500/mm³ menunjukkan pasien dalam bahaya dan rentan terhadap infeksi, khususnya infeksi virus. Harus dilakukan tindakan untuk melindungi pasien dari infeksi.²⁶

2.4. Hubungan antara Inflamasi dengan Karsinoma

Hubungan keganasan dan inflamasi pertama kali dikemukakan pada tahun 1863 oleh Rudolf Virchow. Inflamasi kronis merupakan dasar patologi kejadian keganasan pada manusia. Keganasan muncul pada lokasi inflamasi kronis dan sel-sel inflamasi ditemukan pada saat dilakukan biopsi jaringan tumor. Kerusakan jaringan (fisik, kimia, infeksi) akan memicu respon inflamasi, yang merupakan mekanisme penting melawan agen penyebab kerusakan dan selanjutnya memulai proses perbaikan jaringan dengan membentuk respons imun. Resolusi yang tidak adekuat dan sempurna dari inflamasi (sebagai pertahanan adaptif terhadap infeksi atau cedera) sering menyebabkan berbagai penyakit kronis, termasuk keganasan. Beberapa penelitian melaporkan bahwa inflamasi kronis merupakan faktor predisposisi terjadinya berbagai jenis keganasan. Inflamasi kronis dikatakan terlibat dalam semua tahap karsinogenesis, yaitu tahap awal, pertumbuhan, dan perkembangan keganasan. Dalam pertumbuhan dan perkembangan keganasan, inflamasi berperan dalam mekanisme, seperti mempercepat perkembangan siklus sel dan proliferasi sel, menghindari apoptosis atau kematian sel, dan merangsang neovaskularisasi tumor.^{7,8}

Keganasan dan inflamasi dihubungkan oleh dua jalur, yaitu jalur intrinsik dan ekstrinsik. Jalur intrinsik diaktifkan oleh peristiwa genetik yang menimbulkan neoplasia dan sebaliknya, pada jalur ekstrinsik, inflamasi atau infeksi meningkatkan risiko perkembangan kanker pada lokasi anatomi tertentu.⁸

2.4.1. Hubungan antara Neutrofil dengan Karsinoma

Neutrofil atau *polymorphonuclear leukocyte* (PMN) Neutrofil berperan dalam pertahanan pejamu dari invasi mikroorganisme. Neutrofil juga merupakan salah satu penyusun infiltrat sel inflamasi yang dijumpai dalam berbagai keganasan pada manusia. Beberapa penelitian klinis menunjukkan bahwa keberadaan neutrofil berhubungan dengan prognosis yang buruk pada keganasan.^{9,12,30}

Invasi patogen mengaktifkan respon inflamasi yang menyertakan neutrofil pada lokasi infeksi. Kemudian, neutrofil mengeliminasi mikroorganisme menggunakan substansi sitotoksik. Neutrofil juga melepaskan proteinase ke dalam ekstraseluler yang mengakibatkan kerusakan jaringan pejamu sekitar. Neutrofil juga memproduksi sitokin dan kemokin yang dapat mempengaruhi migrasi sel inflamasi dan mengubah respon imun. Proses aktivasi PMN saat infeksi tersebut, terjadi juga dalam *tumor microenvironment*, dimana dibuktikan bahwa dalam kondisi tersebut, neutrofil merugikan pejamu. Neutrofil memiliki jumlah agen yang berperan dalam pertumbuhan dan sifat invasif dari tumor, meliputi kemokin dan/atau sitokin, *reactive oxygen species* (ROS), dan *matrix-degrading proteinases*.^{9,10}

Neutrofil mengandung empat tipe granula (merupakan tempat penyimpanan proteinase). Setelah dilepaskan, proteinase neutrofil akan mendegradasi sejumlah besar sitokin, kemokin dan reseptornya, yang menyebabkan perubahan matriks ekstraseluler. Dalam proses tersebut,

proteinase berpengaruh kuat dalam proliferasi tumor, densitas pembuluh darah, dan potensi metastasis. Neutrofil di sirkulasi perifer maupun dalam *tumor microenvironment* menghasilkan faktor-faktor pro-angiogenesis (*vascular endothelial growth factor/VEGF*) yang berperan dalam merangsang pertumbuhan tumor. Oleh karena itu, nilai neutrofil perifer yang tinggi dapat menjadi penanda kejadian inflamasi yang berhubungan dengan keganasan ataupun progresi tumor dan berhubungan dengan prognosis yang buruk.³¹

2.4.2. Hubungan antara Limfosit dengan Karsinoma

Limfosit merupakan komponen penting dari sistem imun adaptif yang sedang berkembang saat ini dan telah diyakini sebagai titik penting dari perkembangan keganasan. Infiltrasi limfosit menunjukkan adanya respon imun seluler anti kanker yang efektif.^{12,32}

Diperkirakan bahwa respon imun awal pada neoplasma dini mencerminkan respon terhadap cedera akut jaringan, yang pada akhirnya diikuti dengan infiltrasi limfosit. Penelitian mengenai interaksi sistem imun dengan kanker menunjukkan peran aktif dari mekanisme efektor sistem imun adaptif dan *innate* dalam pengenalan dan pengendalian tumor. Sel-sel yang mengalami transformasi pada tahap awal akan secara spesifik dideteksi oleh NK. Proses tersebut bersifat destruksi terhadap sel-sel tersebut, yang selanjutnya masuk ke dalam mekanisme *uptake* yang melibatkan makrofag dan sel dendrit. Sel-sel dendrit dan makrofag kemudian menghasilkan sitokin

inflamasi dan mempresentasikan *tumour cell-derived molecules* pada sel B dan sel T. *Innate immunity* diaktifkan oleh sitokin-sitokin (dihasilkan oleh aktivasi sel-sel B dan T) yang memicu produksi dan ekspansi *tumour-specific T cells* dan antibodi. Sistem imun adaptif tersebut akan mengeliminasi sel-sel tumor dan menghasilkan imun memori spesifik terhadap komponen tumor yang mencegah rekurensi.^{11,33}

Limfosit T berkembang dalam organ timus dan bertanggung jawab dalam pengenalan antigen yang dipresentasikan oleh *major histocompatibility complex* (MHC). Limfosit T berperan dalam perkembangan tumor dan imunitas anti tumor. Sel-sel limfosit T menginduksi kematian sel-sel neoplastik.^{34,35}

Sistem imun adaptif berperan sebagai *immune surveillance* dan mampu mengeliminasi tumor yang baru tumbuh, namun respon imun adaptif yang efektif selalu ditekan pada tumor yang telah terbentuk melalui beberapa jalur (inhibisi proses aktivasi dan diferensiasi sel dendrit, infiltrasi sel T dan *tumor-associated macrophages*). Limfosit merupakan komponen penting dari sistem imun adaptif. Infiltrasi limfosit menunjukkan adanya respon imun seluler anti tumor yang efektif. Nilai limfosit perifer yang rendah menunjukkan respon imun yang buruk terhadap tumor dan prognosis yang buruk.³¹

2.4.3. Hubungan antara Rasio Neutrofil terhadap Limfosit dengan Stadium Klinis Karsinoma Nasofaring

Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) atau rasio neutrofil terhadap limfosit adalah penanda yang mencerminkan inflamasi atau peradangan sistemik dan dapat dengan mudah dihitung dari jumlah leukosit. NLR dilaporkan menjadi faktor prognostik independen dan berhubungan dengan respon inflamasi berbagai tahap karsinogenesis (termasuk inisiasi, invasi, perkembangan, dan metastasis) dan harapan hidup pasien dengan berbagai jenis keganasan. Peningkatan NLR telah terbukti berhubungan dengan kesintasan yang buruk pada beberapa tumor padat. Semakin tinggi NLR, semakin tinggi stadium klinis dari karsinoma, dimana hal ini berhubungan dengan luaran akhir atau *outcome* yang lebih buruk. NLR yang tinggi dikaitkan dengan hasil yang merugikan dari beberapa karsinoma, yaitu karsinoma nasofaring, karsinoma prostat metastatik, kanker payudara, kanker paru non-sel kecil, karsinoma skuamosa esofagus lokal dan lanjut, serta karsinoma sel ginjal.¹²⁻¹⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Kartika, dkk. (2019) di Bandung mengenai rasio NLR dengan stadium klinis dari *head and neck squamous cell carcinoma* (HNSCC)/karsinoma sel skuamosa kepala dan leher melaporkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara NLR dengan stadium klinis dari HNSCC, termasuk karsinoma nasofaring ($p < 0,001$), dimana semakin tinggi NLR,

semakin tinggi juga stadium klinis, dan semakin rendah NLR, semakin rendah juga stadium klinis HNSCC (OR 14,1; 95% CI 3,4-59,0).¹⁵

Sebuah penelitian meta analisis dilakukan oleh Takenaka, dkk. (2017) di Jepang mengenai kemampuan prognosis NLR pada karsinoma nasofaring. Sebanyak 9 penelitian (5.397 pasien) dianalisis. Penelitian ini menganalisis *overall survival/OS/kesintasan* secara umum (HR 1,51, 95% CI 1,27-1,78), *disease-specific survival/DSS/kesintasan* spesifik penyakit (HR 1,44, 95% CI 1,22-1,71), *progression-free survival/PFS* (HR 1,53, 95% CI 1,22-1,90), dan *distant metastasis-free survival/DMFS* (HR 1,83, 95% CI 1,14-2,95). Walaupun setengah dari penelitian melaporkan hasil yang tidak signifikan (terkait OS, DSS, PFS, dan DMFS), namun HR gabungan menunjukkan secara signifikan OS, DSS, PFS, dan DMFS yang lebih buruk berhubungan dengan peningkatan NLR.¹⁶

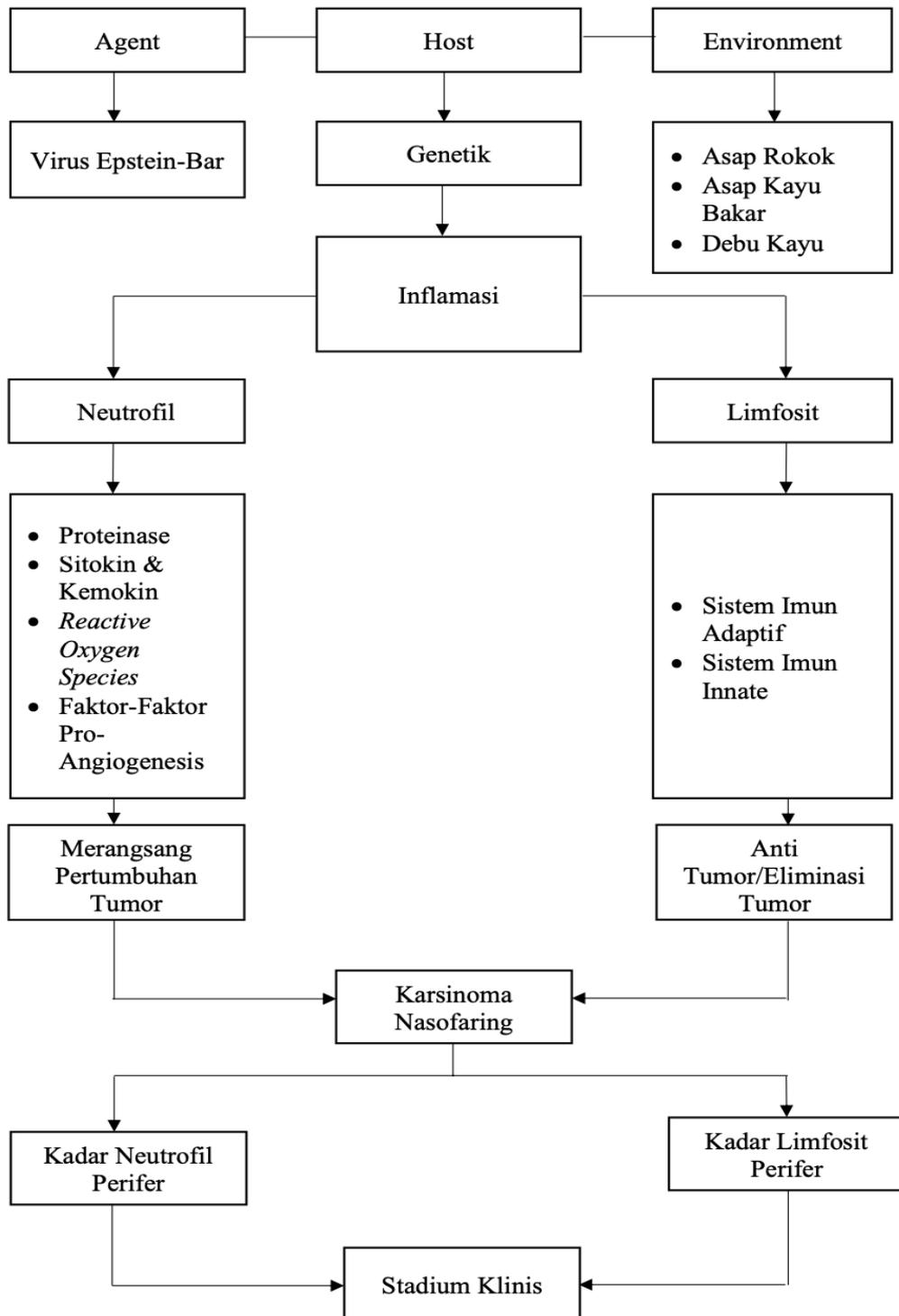
Penelitian yang dilakukan oleh Akcay, dkk. (2019) di Turki mengenai NLR dan prognosis pasien karsinoma nasofaring melaporkan bahwa, subjek penelitian dengan NLR yang tinggi memiliki *overall survival/OS/kesintasan* secara umum yang rendah (nilai $p = 0,002$).³⁶

Penelitian yang dilakukan oleh Ye, dkk. (2016) di Cina mengenai hubungan antara NLR dengan metastasis pada pasien karsinoma nasofaring melaporkan bahwa NLR yang tinggi berhubungan dengan metastasis jauh pada pasien karsinoma nasofaring. NLR ditemukan meningkat pada stadium N dan M yang

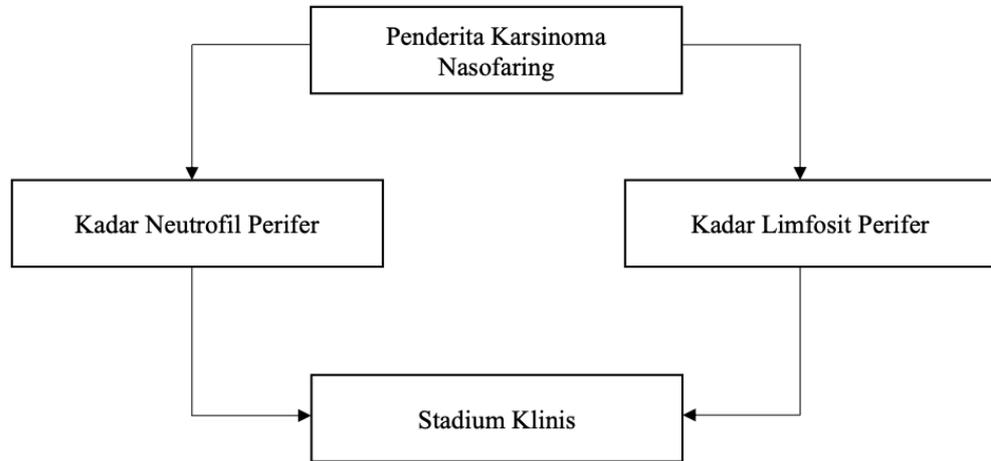
tinggi (nilai $p < 0,0001$ dan $0,0034$), tetapi tidak pada stadium T ($p = 0,7049$). Perubahan NLR pada stadium N dan M lanjut dipengaruhi paling kuat oleh jumlah neutrofil ($p = 0,0074$ dan $p = 0,0064$, untuk masing-masing) dan tingkat NLR yang lebih tinggi dikaitkan dengan jumlah neutrofil ($p < 0,0001$).¹⁴

BAB III
KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara rasio neutrofil terhadap limfosit dengan stadium klinis pada penderita karsinoma nasofaring,