

**GAMBARAN PERUBAHAN KADAR HEMOGLOBIN PASIEN KARSINOMA
NASOFARING PASCA TERAPI BERDASARKAN TIPE HISTOPATOLOGI
KARSINOMA NASOFARING DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR**



Disusun oleh :

Dzulkifli Lukman Bilondatu

C011191074

Pembimbing :

Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.THT-KL(K)

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

HALAMAN PENGESAHAN

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

**“Gambaran Perubahan Kadar Hemoglobin Pasien Karsinoma Nasofaring Pasca Terapi
Berdasarkan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring di Rumah Sakit Umum Pusat Dr.
Wahidin Sudirohusodo Makassar”**

Hari/Tanggal : Selasa, 17 Januari 2023
Waktu : 10.30 WITA
Tempat : Departemen THTBKL, RSP Unhas Lt.5

Makassar, 17 Januari 2023

Mengetahui,



Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.THTBKL(K)

NIP. 19630216 198910 1 001

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“Gambaran Perubahan Kadar Hemoglobin Pasien Karsinoma Nasofaring Pasca Terapi Berdasarkan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar”

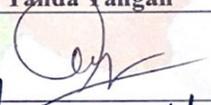
Disusun dan Diajukan Oleh:

Dzulkifli Lukman Bilondatu

C011191074

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nmaa Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.THTBKL(K)	Pembimbing	
2	Dr. dr. Nova A.L.Pieter, Sp.THTBKL(K), FICS	Penguji 1	
3	dr. Sri Wartati, Sp.THTBKL(K)	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik & Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Agussalim Bulqis, M. Clin. Med., Ph.D. Sp.GK(K)
NIP. 19700821 199903 1 001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M
NIP. 19810118 200912 2 003

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Dzulkipli Lukman Bilondatu
NIM : C011191074
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Dokter Umum
Judul Skripsi : Gambaran Perubahan Kadar Hemoglobin Pasien Karsinoma Nasofaring Pasca Terapi Berdasarkan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.THTBKL(K)(.....)

Penguji 1 : Dr. dr. Nova A.L.Pieter, Sp.THTBKL(K), FICS (.....)

Penguji 2 : dr. Sri Wartati, Sp.THTBKL(K) (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 17 Januari 2023

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN THT-KL
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan Judul:

“Gambaran Perubahan Kadar Hemoglobin Pasien Karsinoma Nasofaring Pasca Terapi Berdasarkan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar”

Makassar, 17 Januari 2023

Pembimbing,



Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.THTBKL(K)

NIP. 19630216 198910 1 001

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dzul kifli Lukman Bilondatu

NIM : C011191074

Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini 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 yang lain.

Makassar, 17 Januari 2023

Yang menyatakan,



Dzul kifli Lukman Bilondatu

NIM C011191074

KATA PENGANTAR

Puji Syukur atas Kehadirat Allah SWT karena atas limpahan dan rahmatnya sehingga proposal yang berjudul **“Gambaran Perubahan Kadar Hemoglobin Pasien Karsinoma Nasofaring Pasca Terapi berdasarkan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar”** dapat terselesaikan dengan teratur.

Proposal ini berisi tentang pembahasan mengenai gambaran perubahan kadar hemoglobin pasien Karsinoma Nasofaring pasca terapi berdasarkan tipe histopatologi Karsinoma Nasofaring. Karya ilmiah ini bertujuan untuk memberikan informasi dan diharapkan mampu menambah wawasan bagi pembacanya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam proses penyusunan skripsi ini serta memberikan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.THT-KL(K)** selaku dosen pembimbing skripsi sekaligus penasehat akademik yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam semua proses penelitian ini.
2. **Dr. dr. Nova A.L.Pieter, Sp.THTBKL(K), FICS dan dr. Sri Wartati, Sp.THTBKL(K)** selaku penguji skripsi yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan masukan dan saran positif kepada penulis dalam penyusunan dan penilaian skripsi ini.

3. Koordinator dan seluruh staf dosen/pengajar Blok Skripsi dan Departemen THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama penyusunan skripsi ini
4. Orang tua penulis Lukman dan Meylin Bilondu serta saudara penulis Subhil, Sireen, Syawal, dan Syaya yang tiada hentinya mendoakan dan memberikan semangat selama proses penyusunan skripsi ini.
5. Almanda , Faisal, Fikri, Fadhal, serta teman-teman lainnya yang tidak bisa di sebutkan satu persatu oleh penulis yang telah turut memberikan segala bantuan, semangat, maupun hiburan dalam menghadapi segala bentuk proses dalam pembuatan skripsi ini.

Semoga segala, bimbingan, dukungan, dan bantuan yang telah diberikan dapat menjadi amal ibadah di sisi Allah SWT. Skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik dari pembaca untuk menyempurnakan skripsi ini selanjutnya.

Makassar, 17 Januari 2023

Dzulfitri Lukman Bilondu

SKRIPSI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

JANUARI 2023

Dzulkifli Lukman Bilondatu

Dr.dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.THTBKL(K)

**GAMBARAN PERUBAHAN KADAR HEMOGLOBIN PASIEN
KARSINOMA NASOFARING PASCA TERAPI BERDASARKAN TIPE
HISTOPATOLOGI KARSINOMA NASOFARING DI RUMAH SAKIT
UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

ABSTRAK

Latar Belakang: Karsinoma nasofaring adalah tumor yang berasal dari nasofaring dan biasanya ditemukan di fossa rossenmuler. Penyebab utama dari karsinoma nasofaring diduga disebabkan oleh adanya infeksi oleh virus Epstein-barr, faktor genetik, dan faktor lingkungan. Klasifikasi secara histopatologi menurut WHO (World Health Organization) dibagi menjadi tipe I (karsinoma sel skuamosa berkeratin), tipe II (karsinoma tidak berkeratin), dan tipe III (karsinoma tidak berdiferensiasi). Radioterapi, kemoterapi, dan kemoradioterapi adalah pengobatan utama pada karsinoma nasofaring. Terapi berupa radioterapi, kemoterapi, dan kemoradioterapi memiliki efek samping dan salah satu efek samping yang dapat bersifat fatal yaitu penurunan kadar hemoglobin. **Tujuan:** untuk mengetahui gambaran perubahan kadar hemoglobin pasien karsinoma nasofaring pasca terapi berdasarkan tipe histopatologi karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2020-2021. **Metode:** Penelitian ini adalah penelitian yang bersifat deskriptif dengan desain penelitian potong lintang (*cross sectional*). **Hasil:** Dari 44 pasien karsinoma nasofaring yang melakukan terapi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, terdapat perubahan kadar hemoglobin berupa penurunan maupun peningkatan. Penurunan kadar hemoglobin terbesar terjadi pada pasien karsinoma nasofaring tipe II yang melakukan terapi sebesar 1,2 gr/dl dan peningkatan terbesar pada tipe II yang melakukan kemoradioterapi adjuvant sesi radioterapi sebesar 0,6 gr/dl. Peningkatan tersebut dapat terjadi karena beberapa faktor seperti pemberian darah, perbaikan nutrisi, maupun sampe data yang kurang. **Kata kunci:** Karsinoma nasofaring, Histopatologi, Hemoglobin, Kemoterapi, Radioterapi, Kemoradioterapi

UNDERGRADUATE THESIS

Dzulkifli Lukman Bilondatu

Dr.dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.THTBKL(K)

DESCRIPTION OF CHANGES IN HEMOGLOBIN LEVELS IN POST-TREATMENT NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS BASED ON HISTOPATOLOGICAL TYPE OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA IN DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

ABSTRACT

Background: Nasopharyngeal carcinoma is a tumor that originates from the nasopharynx and is usually found in the Rossenmuler fossa. The main cause of nasopharyngeal carcinoma is thought to be caused by infection with the Epstein-Barr virus, genetic factors, and environmental factors. Histopathological classification according to WHO (World Health Organization) is divided into type I (keratinized squamous cell carcinoma), type II (nonkeratinized carcinoma), and type III (undifferentiated carcinoma). Radiotherapy, chemotherapy, and chemoradiotherapy are the main treatments for nasopharyngeal carcinoma. Therapy in the form of radiotherapy, chemotherapy, and chemoradiotherapy has side effects and one of the side effects that can be fatal is a decrease in hemoglobin levels. **Objective:** To determine the description of post-therapy changes in hemoglobin levels in nasopharyngeal carcinoma patients based on the histopathological type of nasopharyngeal carcinoma at Dr. Wahidin Sudirohusodo in 2020-2021. **Methods:** This research is a descriptive research with a cross sectional research design. **Results:** Of the 44 nasopharyngeal carcinoma patients who underwent therapy at Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassae, there were changes in hemoglobin levels in the form of decreases or increases. The greatest decrease in hemoglobin levels occurred in patients with nasopharyngeal carcinoma type II who underwent therapy of 1.2 gr/dl and the largest increase in type II who underwent adjuvant chemoradiotherapy radiotherapy sessions of 0.6 gr/dl. This increase can occur due to several factors such as giving blood, improving nutrition, or lacking data samples. **Keywords:** Nasopharyngeal carcinoma, Histopathology, Hemoglobin, Chemotherapy, Radiotherapy, Chemoradiotherapy

DAFTAR ISI

BAB 1	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Bagi Pengembangan Ilmu Kedokteran atau Institusi ..	4
BAB 2	5
TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Anatomi Nasofaring	5
2.2 Histologi Nasofaring	6
2.3 Karsinoma Nasofaring	7
2.3.1 Definisi	7
2.3.2 Epidemiologi	7
2.3.3 Etiologi	8
2.3.4 Faktor Resiko	9
2.3.5 Patologi	13

2.3.6	Klasifikasi Histopatologis	14
2.3.7	Klasifikasi Stadium Karsinoma Nasofaring	16
2.3.8	Gejala Klinis	17
2.3.9	Diagnosis	19
2.3.10	Terapi	21
BAB 3		25
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP		25
3.2	Kerangka Teori	25
3.2	Kerangka Konsep	26
BAB 4		27
METODOLOGI PENELITIAN		27
4.1	Desain Penelitian	27
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	27
4.2.1	Waktu Penelitian	27
4.2.2	Tempat Penelitian	27
4.3	Definisi Operasional	27
4.3.1	Karsinoma Nasofaring	27
4.3.2	Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring	28
4.3.3	Terapi Karsinoma Nasofaring	28
4.3.4	Hemoglobin	29
4.4	Populasi dan Sampel	30
4.4.1	Populasi Penelitian	30

4.4.2	Sampel Penelitian	30
4.5	Variabel Penelitian	30
4.6	Teknik Pengambilan Sampel	31
4.7	Kriteria Sampel	31
4.7.1	Kriteria Inklusi	31
4.7.2	Kriteria Ekslusi	31
4.8	Jenis dan Pengumpulan Data	31
4.9	Prosedur Penelitian	32
4.9.1	Alur Penelitian	32
4.10	Analisis Data	33
4.11	Etika Penelitian	33
4.12	Jadwal Tentatif Penelitian	34
4.13	Anggaran Penelitian	35
BAB 5	36
HASIL PENELITIAN	36
BAB 6	41
PEMBAHASAN	41
BAB 7	47
KESIMPULAN DAN SARAN	47
DAFTAR PUSTAKA	49
Lampiran	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Nasofaring.....	5
---	----------

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Stadium Karsinoma Nasofaring	16
---	-----------

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kepala dan leher adalah istilah untuk keganasan yang muncul di rongga hidung, sinus paranasal, rongga mulut, faring, dan laring. Sebagian besar kanker kepala leher adalah karsinoma sel skuamosa yang berkembang setelah terpapar karsinogen seperti alkohol dan tembakau. Kanker kepala leher mewakili sekitar 6% dari semua kasus kanker dan terhitung 650.000 kasus baru dan 350.000 kematian sehingga kanker ini ditempatkan sebagai peringkat keenam yang paling umum. Salah satu keganasan yang paling umum dari kanker kepala leher adalah karsinoma nasofaring (Argiris et al., 2008).

Karsinoma nasofaring adalah tumor yang berasal dari nasofaring dan biasanya ditemukan di fossa rosenmuler. Karsinoma nasofaring termasuk penyakit yang jarang ditemui di dunia dengan prevalensi 1 per 100.000 penduduk dan bersifat endemik di beberapa negara seperti Cina. Karsinoma nasofaring di Indonesia termasuk peringkat empat pada kategori kanker paling umum dan memiliki prevalensi sekitar 2,6% per 100.000 penduduk (Adham et al., 2012).

Penyebab utama dari karsinoma nasofaring diduga disebabkan oleh adanya infeksi oleh virus Epstein-barr, faktor genetik, dan faktor lingkungan (Rahman, Budiman and Subroto, 2015). Beberapa faktor risiko seperti konsumsi ikan asin, terpapar asap rokok, terpapar formaldehida, dan beberapa

faktor lainnya dapat berperan dalam terjadinya karsinoma nasofaring (Tsao *et al.*, 2014). Klasifikasi secara histopatologi menurut WHO (*World Health Organization*) dibagi menjadi tipe I (karsinoma sel skuamosa berkeratin), tipe II (karsinoma tidak berkeratin), dan tipe III (karsinoma tidak berdiferensiasi)(Zhi and Yong-sheng, 2014).

Stadium dari karsinoma nasofaring dinilai berdasarkan letak tumor, adanya pembesaran kelenjar getah bening, dan adanya metastasis jauh (Chen *et al.*, 2019). Gejala klinis dari karsinoma nasofaring tergantung dari lokasi tumor dan sangat beragam. Gejala pada hidung seperti epiktasis dan sumbatan hidung dan gejala pada saraf kranialis seperti parestesia dapat terjadi. Anemia juga dapat terjadi pada karsinoma nasofaring akibat malnutrisi dan pendarahan yang disebabkan oleh sel tumor. (Lo and Lu, 2010; Kadriyan *et al.*, 2019)

Radioterapi, kemoterapi, dan kemoradioterapi adalah pengobatan utama pada karsinoma nasofaring. Radioterapi diketahui dapat menyebabkan degenerasi atau kematian sel kanker terutama pada karsinoma nasofaring dengan tipe histopatologi II dan III yang bersifat radiosensitif. Kemoterapi dapat menghentikan pembelahan sel dan proliferasi sel kanker agar tidak terjadinya metastasis dan invasi dari sel kanker. Kombinasi kemoterapi dengan radioterapi merupakan terapi utama pada pasien karsinoma nasofaring dengan stadium lanjut dan dapat diberikan secara konkuren maupun sebagai adjuvan. (Yoshizaki *et al.*, 2012; Kemenkes RI, 2019).

Radioterapi pada karsinoma nasofaring memiliki berbagai efek samping salah satunya adalah pendarahan yang dapat berakibat fatal bila

sudah melibatkan nekrosis jaringan yang luas dan erosi tulang dasar tengkorak (Zhan *et al.*, 2019). Pendarahan ini dapat mengakibatkan anemia dimana kadar hemoglobin pada tubuh dapat menurun karena kehilangan sel darah merah (Turner, Parsi and Badireddy, 2022). Kemoterapi juga dapat menyebabkan anemia akibat tingginya radikal bebas sehingga menekan sumsum tulang (Kadriyan *et al.*, 2019).

Melihat efek samping pada pengobatan terapi pada karsinoma nasofaring dapat bersifat fatal, mendorong penulis untuk melakukan penelitian mengenai gambaran perubahan kadar hemoglobin pasien karsinoma nasofaring pasca terapi berdasarkan tipe histopatologi karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo selama periode 2020-2021.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam proposal penelitian ini adalah: “Bagaimana Gambaran Perubahan Kadar Hemoglobin Pasien Karsinoma Nasofaring Pasca Terapi berdasarkan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar”.

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran perubahan kadar hemoglobin pasien karsinoma nasofaring pasca terapi berdasarkan tipe histopatologi karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2020-2021

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk mengetahui:

1. Gambaran perubahan kadar hemoglobin pasien karsinoma nasofaring pasca terapi pada tipe karsinoma sel skuamosa berkeratin karsinoma nasofaring.
2. Gambaran perubahan kadar hemoglobin pasien karsinoma nasofaring pasca terapi pada tipe karsinoma tidak berkeratin karsinoma nasofaring.
3. Gambaran perubahan kadar hemoglobin pasien karsinoma nasofaring pasca terapi pada tipe karsinoma tidak berdiferensiasi karsinoma nasofaring.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran perubahan kadar hemoglobin pasca terapi berdasarkan tipe histopatologi karsinoma nasofaring di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.4.2 Manfaat Bagi Pengembangan Ilmu Kedokteran atau Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai sumber data lebih lanjut mengenai karsinoma nasofaring.

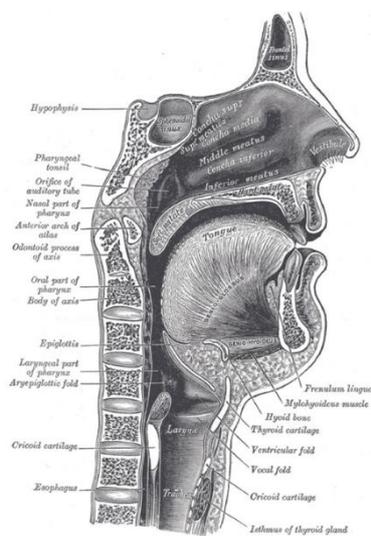
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Nasofaring

Nasofaring adalah bagian superior dari faring, yang dibatasi secara superior oleh basis kranii, secara anterior oleh rongga hidung, secara posterior oleh dinding posterior faring, dan secara lateral oleh lempeng pterigoid medial dan otot konstriktor faring superior.

Nasofaring memiliki diameter anterior-posterior kira-kira 2 cm, dan tinggi sekitar 4 cm. Dalam nasofaring terdapat pembukaan dari tuba eustachius, torus tubarius, fossa Rosenmuller dan adenoid. Fungsi dari nasofaring sendiri yaitu sebagai sistem saluran napas atas, mengontrol pembukaan tuba eustachius oleh otot intrinsik nasofaring sehingga mengontrol tekanan antara rongga telinga tengah dan nasofaring, produksi dan resonansi suara, dan mencegah makanan masuk ke saluran nafas oleh isthmus nasofaring.



Gambar 2.1 Anatomi nasofaring

Suplai darah ke nasofaring disediakan oleh cabang arteri maksilaris, arteri karotis interna, arteri fasialis, dan arteri faring asendens. Drainase vena melalui pleksus vena parafaringeal yang akan mengalir ke vena retrofaringeal dan fasialis yang keduanya akan berakhir ke vena jugularis interna. Kelenjar getah bening tingkat pertama disebut nodus Rouvière atau disebut nodus retrofaringeal yang akan mengarah ke nodus jugularis internal. Persarafan sensorik dari anterior pembukaan tuba eustachius adalah saraf trigeminal divisi maksila dan persarafan motorik otot-otot nasofaring oleh nervus vagus kecuali otot tensor veli palatini yang dipersarafi oleh nervus trigeminal divisi mandibula.

Otot-otot pada nasofaring adalah otot tensor veli palatini, otot levator veli palatini, dan otot salpingopharyngeus. Otot tensor veli palatini dan levator veli palatini membantu proses menelan dengan menutup nasofaring dari orofaring. Otot salpingopharyngeus membantu menelan dengan mengangkat faring. Selain itu, ketiga otot tersebut membuka bukaan tuba eustachius selama menelan sehingga dapat menyesuaikan tekanan atmosfer antara rongga telinga dan nasofaring. (Mankowski and Bordoni, 2022)

2.2 Histologi Nasofaring

Nasofaring adalah ruang yang terletak di dasar tengkorak dan berbentuk tabung. Bagian mukosa dari nasofaring dilapisi oleh epitel skuamosa yang biasa disebut epitel transisional dan terdapat banyak kripte dan lipatan. Pada dinding posterior dan dinding lateral terdapat epitel transisional dan epitel bersilia. Nasofaring merupakan daerah transisi antara rongga orofaring dan hidung, membentuk cincin Waldeyer. Stroma pada

dasar epitel nasofaring terdapat kelenjar seromukosa dan infiltrasi limfosit.
(Tsao *et al.*, 2014)

2.3 Karsinoma Nasofaring

2.3.1 Definisi

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah suatu bentuk keganasan yang berasal dari epitel nasofaring dan sebelumnya juga dikenal sebagai limfoepitelioma. Keganasan ini biasanya ditemukan di fossa rosenmuller dan diduga memiliki hubungan erat dengan infeksi virus epstein-barr serta kerentanan genetik. Gejala dari karsinoma nasofaring sangat beragam mulai dari hidung tersumbat hingga gejala neurologis.(Shah, Zulfiqar and Nagalli, 2022)

2.3.2 Epidemiologi

Karsinoma nasofaring memiliki prevalensi kurang dari 1/100.000 di dunia sehingga termasuk keganasan yang jarang terjadi. Beberapa wilayah di Cina selatan memiliki prevalensi yang tinggi dan termasuk penyakit yang sangat umum. Prevalensi tertinggi di dunia dengan sekitar 20 hingga 40 kasus per 100.000 penduduk terletak pada provinsi Guangdong di Cina selatan dan prevalensi yang tinggi juga didapatkan pada penduduk asli Bidayuh di Serawak, Malaysia dengan 23,1 kasus per 100.000 penduduk. Selain Cina selatan, insidensi tinggi juga didapatkan di antara orang Inuit dan populasi asli lainnya di wilayah Arktik.

Tingkat insidensi menengah terdapat di beberapa negara di asia tenggara yaitu Singapura, Malaysia, Vietnam, Taiwan, Filipina dan beberapa negara di Afrika termasuk Kenya, Maroko, dan Tunisia. Karsinoma

nasofaring di Indonesia termasuk peringkat keempat tersering dan termasuk kanker yang paling umum pada keganasan kepala dan leher. Insidensi KNF diperkirakan 6,2 per 100.000 penduduk dengan sekitar 12.000 kasus baru pertahun. Pada penelitian yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Indonesia, terdapat kecenderungan KNF terjadi pada laki-laki dibanding perempuan dengan perbandingan 2,4:1. Banyak dari kasus ini tidak terdaftar karena berbagai faktor seperti kurangnya kesadaran medis masyarakat, terbatasnya fasilitas rumah sakit dan sistem diagnosis (Adham *et al.*, 2012)

2.3.3 Etiologi

Studi epidemiologi menyatakan bahwa faktor genetik, infeksi EBV (Epstein-Barr Virus) dan faktor lingkungan menjadi etiologi utama terjadinya KNF. (Tsao *et al.*, 2014)

1. Faktor Genetik

KNF berkaitan dengan hubungan antara gen HLA (Human Leukocyte Antigen) kelas I di MHC (Major Histocompatibility Complex) pada kromosom 6p21. Antigen dari patogen yang masuk terutama peptide yang dikode oleh EBV dan dapat diidentifikasi oleh gen HLA kelas I dan disajikan ke sel T sitotoksik untuk memicu respon imun penjamu terhadap sel yang terinfeksi virus.

2. Faktor Lingkungan

Suatu penelitian melaporkan bahwa mengonsumsi ikan asin selama masa balita berhubungan dengan adanya kejadian KNF. Pada penelitian tersebut didapatkan adanya perkembangan sel tumor yang ganas pada hidung dan paranasal terhadap tikus yang diberi ikan asin.

Selain itu, mengonsumsi terasi, sayuran asin atau makanan yang asin dan diawetkan dapat berhubungan dengan adanya KNF. Senyawa nitrosamin yang terkandung dalam makanan asin dapat menjadi karsinogen untuk berkembangnya KNF. Senyawa tersebut dapat menyebabkan peradangan yang kronis dan kerusakan DNA pada mukosa nasofaring manusia. Mengonsumsi makanan yang mengandung karsinogen selama masa balita akan menyebabkan terakumulasinya sel-sel yang mengalami lesi, sehingga hal tersebut dapat menyebabkan berkembangnya suatu keganasan. Selain itu, jika sering terpapar oleh uapan cairan formalin, asap rokok dan bahan kimia lainnya dapat menyebabkan peradangan yang kronik pada nasofaring sehingga dapat berkontribusi terhadap perkembangan KNF.

3. Epstein-Barr Virus

Hubungan infeksi EBV terhadap KNF pertama kali didasari oleh adanya bukti hasil tes serologis pada pasien yang mengalami KNF. Pada tes tersebut didapatkan hasil yang tinggi dari titer antibodi terhadap antigen EBV. Peningkatan Ig-A dan antibodi anti-DNAse terhadap EBV menjadi bukti yang erat terhadap adanya KNF.

2.3.4 Faktor Resiko

Terdapat beberapa faktor resiko non viral yang dapat menyebabkan KNF, diantaranya yaitu, asap rokok, mengonsumsi ikan asin, terpapar formaldehid, asap dari kayu bakar dan debu kayu, infeksi kronik pada telinga,

hidung, dan tenggorokan, mengonsumsi alkohol, dan penggunaan obat tradisional. (Rahman, Budiman and Subroto, 2015)

1. Asap Rokok

Suatu penelitian menyatakan bahwa terdapat hubungan antara merokok dengan kejadian KNF. Hal ini didasari oleh penemuan hasil yang positif dan adanya peningkatan marker anti-EBV pada orang dengan perokok aktif selama lebih dari 20 tahun. Dengan demikian, insiden KNF dapat meningkat hingga 2-4 kali lebih tinggi pada perokok berat dibandingkan dengan yang bukan perokok.

2. Mengonsumsi ikan asin

Kandungan nitrosamine pada ikan asin diduga menjadi faktor pemicu terjadinya KNF. Nitrosamine dapat berasal dari sumber eksogen maupun endogen. Nitrosamin endogen didapat melalui hasil sintesis lambung dari makanan yang dicerna, sedangkan nitrosamine eksogen berasal dari makanan, rokok, atau di dalam bahan kosmetik. Nitrosamin terdiri dari nitrogen dan oksigen yang dapat berbentuk senyawa nitrit dan NOx yang terdiri dari senyawa amino dan senyawa campuran nitroso. Keganasan dapat dipicu oleh adanya mutasi DNA melalui proses metabolisme nitrosamine yang diaktivasi oleh mekanisme oksidasi. Sekitar 80% dari total nitrosamin terbanyak dalam bentuk senyawa NDMA (Nitrosodimethylamine). NDMA tersebut dapat diabsorpsi melalui saluran pernafasan, pencernaan, dan di dalam kulit. Konsentrasi total NDMA pada nitrosamin yaitu 0,74-11,43 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, berdasarkan suatu penelitian didapatkan suatu

keganasan akibat terpaparnya nitrosamine pada manusia antara 2,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ selama periode waktu 10 tahun.

Komponen lain pada ikan asin juga dapat mengaktifasi virus Epstein barr yang menjadi etiologi peningkatan resiko terjadinya KNF. Selain ikan asin, yang dapat meningkatkan resiko KNF yaitu makanan yang diawetkan atau diasinkan seperti sayuran yang diasinkan, udang asin, telur asin, atau sebagainya. Oleh karena adanya proses oksidasi pada nitrosamin, maka penggunaan zat antioksidan berupa vitamin C atau buah-buahan yang mengandung zat antioksidan diduga dipakai untuk merubah struktur kimia nitrosamin, sehingga proses pertumbuhan sel tumor atau proses mutagenesis pada DNA dapat di inhibisi.

3. Terpapar formaldehida

Salah satu senyawa karsinogenik yang dihirup dan dapat menyebabkan suatu keganasan pada rongga hidung ialah paparan larutan formaldehid, yang biasa digunakan sebagai larutan desinfektan dan pengawet. Ketika seseorang sering terpapar formaldehid dengan konsentrasi 0,5-1 ppm maka akan menyebabkan iritasi di mukosa saluran pernafasan atas, sehingga dapat menjadi faktor resiko terhadap KNF. Standar pajanan maksimal terhadap formaldehid menurut OSH (Occupational Safety and Health Administration) terdiri dari STEL (Short Term Exposure Limit) yaitu hanya sekitar 2 ppm dan 0,7 ppm dalam waktu 8 jam pada TWA (Time Weight Average).

4. Asap dari kayu bakar dan debu kayu

Paparan debu kayu dalam jangka waktu yang lama dapat berakumulasi dan menjadi faktor resiko terjadinya KNF. Hal tersebut disebabkan oleh adanya iritasi dan inflamasi pada epitel nasofaring akibat debu kayu, sehingga dapat mengurangi bersihan oleh mukosiliar dan merubah sel di epitel nasofaring. Namun kejadian KNF yang berhubungan dengan paparan debu kayu tergantung dari lama dan dosis paparan. Selain itu, terdapat juga faktor resiko yang dapat menjadi penyebab KNF yaitu terpapar oleh asap kayu bakar. Penelitian mengatakan bahwa senyawa karsinogenik pada asap kayu bakar yang terpapar selama lebih dari 10 tahun dapat meningkatkan kejadian KNF sekitar 6 kali lipat.

5. Infeksi kronik telinga, hidung, tenggorokan

Nitric Oxide merupakan senyawa yang dapat mengakibatkan kerusakan sel DNA dan menjadi pemicu timbulnya suatu keganasan. Ketika seseorang terus mengalami Infeksi berulang dan kronik, hal ini dapat menstimulasi NO (Nitric Oxide) akibat adanya proses inflamasi dan perubahan jaringan epitel yang disebabkan oleh bakteri, virus atau parasit. Proses inflamasi dari epitel nasofaring dapat menstimulus iNOS (Inducible Nitric Oxide Synthase) untuk menghasilkan senyawa NO. iNOS akan terus terstimulus dan mengalami overexpress ketika sel epitel nasofaring terus mengalami peradangan. Oleh karena iNOS terus terstimulus maka sintesis NO semakin banyak, sehingga NO bersama ROS (Reactive Oxygen Spesies) kemudian akan merusak

jaringan DNA dan hal ini dapat meningkatkan pertumbuhan dan metastasis KNF.

6. Mengonsumsi alkohol

Suatu penelitian menyatakan bahwa mengonsumsi alkohol tidak berkontribusi terhadap kejadian KNF. Namun beberapa penelitian selanjutnya mengatakan kejadian KNF berhubungan dengan mengonsumsi alkohol, hal ini didasari oleh adanya kandungan ethanol yang ada di dalam alkohol menjadi penyebab perkembangan suatu keganasan serta produksi oksidasi dari alkohol berupa asetaldehid diduga dapat bersifat toksik, karsinogenik, dan mutagenik.

7. Penggunaan obat tradisional

Hubungan KNF terhadap penggunaan obat tradisional didapatkan melalui penelitian yang dilakukan di Asia tenggara dan Cina selatan. Pada penelitian tersebut didapatkan adanya suatu senyawa yang dikombinasi bersama kandungan dalam beberapa tumbuhan dapat menginduksi EBV dalam fase laten. Jika terjadi kombinasi antara TPA (Tetradecanoylphorbol Acetat) yang merupakan komposisi pada beberapa tumbuhan dengan senyawa N-butyrate yang diproduksi oleh bakteri yang berada di daerah faring, akan menginduksi EBV fase laten.

2.3.5 Patologi

Faktor resiko dari kejadian karsinoma nasofaring diduga bukan hanya disebabkan dari infeksi laten dari EBV, akan tetapi bersifat multifaktorial diantaranya genetika inang dan faktor lingkungan diduga berperan dalam

perkembangan karsinoma nasofaring. Gen HLA (Human leucocyte Antigen) pada regio MHC di kromosom 6p21 telah diduga sebagai lokus risiko utama terjadinya karsinoma nasofaring.

Akibat paparan karsinogen dari lingkungan terhadap mukosa nasofaring dapat memicu terjadinya lesi genetik seperti delesi pada kromosom 3p dan 9p dan terjadi inaktivasi dari gen supresor tumor RASSF1A, CDKN2A, dan TGFBR2 yang akan menjadi predisposisi dari transformasi sel epitel mukosa nasofaring, ketidakstabilan genom, dan infeksi virus epstein-barr. Aktivasi dari jalur Siklin D1 dan inaktivasi p16 dapat berkontribusi pada sel epitel nasofaring pada tipe tidak berdiferensiasi.

Saat sel epitel nasofaring terinfeksi oleh virus Epstein-Barr secara persisten, terdapat ekspresi dari onkoprotein virus (EBNA1, LMP1, LMP2, BNLF2a, BARF1) dan ekspresi dari RNA non-coding (Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBERs), microRNA-BARTs, dan BART long non-coding RNAs) yang mendukung terjadinya ketidakstabilan genom sehingga menginduksi metilasi DNA dan mengaktivasi tanda kanker. Sel epitel nasofaring pra-invasif yang terinfeksi virus Epstein-Barr kemudian melakukan ekspansi klon dan terjadinya hipermetilasi global. Pada stadium yang lebih lanjut dapat terjadi mutasi pada gen MHC kelas I dan mutasi somatik TP53 dan RAS dapat menginduksi adanya rekurensi lokal maupun metastasis jauh. (Chen *et al.*, 2019; Wong *et al.*, 2021)

2.3.6 Klasifikasi Histopatologis

Klasifikasi KNF berdasarkan histopatologis oleh WHO sebelum tahun 1991 yang dimana KNF dibagi menjadi tiga tipe utama: tipe I untuk

karsinoma sel skuamosa berkeratin, tipe II untuk karsinoma tidak berkeratin, dan tipe III untuk karsinoma tidak berdiferensiasi. (Edge & Compton, 2010; Zhi & Yong-sheng, 2014)

- a. Karsinoma sel skuamosa berkeratin (*Keratinizing Squamous Cell Carcinoma*) merupakan tipe KNF yang menunjukkan diferensiasi skuamosa yang jelas dan secara morfologi mirip dengan karsinoma sel skuamosa berkeratin yang terjadi di mukosa kepala dan leher lainnya. Karsinoma ini dapat dibagi menjadi 3 berdasarkan diferensiasinya yaitu berdiferensiasi baik, berdiferensiasi sedang, dan berdiferensiasi buruk. Batas sel karsinoma ini jelas dan dipisahkan oleh jembatan antar sel (*intracellular bridge*), inti hiperkromasia dan tumor mengandung stroma desmoplastik yang diinfiltrasi oleh limfosit, sel plasma, neutrofil, dan eosinofil yang bervariasi. Tumor ini memiliki kecenderungan yang rendah untuk metastasis kelenjar getah bening dan diduga tidak memiliki hubungan yang erat dengan EBV. KNF tipe ini memiliki responsivitas yang lebih rendah terhadap radiasi dan prognosis yang lebih buruk.
- b. Karsinoma tidak berkeratin (*Non-ceratinizing carcinoma*) memiliki hubungan yang erat dengan EBV. Berbeda dengan tipe keratinisasi, sel tumor ini tidak memiliki jembatan antar sel. Jika dibandingkan dengan tipe karsinoma tidak terdiferensiasi, pada tipe ini, sel seringkali lebih kecil, rasio inti-sitoplasma lebih rendah, inti lebih kaya kromatin, dan nukleolus biasanya tidak terlalu menonjol

- c. Karsinoma tidak berdiferensiasi (*Undifferentiated Carcinoma*) terdiri dari sel tumor besar yang tampak syncytial dengan batas sel yang tidak jelas dengan inti vesikular bulat hingga oval. Terdapat infiltrasi dari limfosit dan sel plasma berlimpah pada sel tumor.

2.3.7 Klasifikasi Stadium Karsinoma Nasofaring

Stadium KNF ditentukan berdasarkan UICC/AJCC (International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer) yang telah diperbaharui ke edisi 8 pada tahun 2016.

Table 2.1 Klasifikasi stadium karsinoma nasofaring berdasarkan UICC/AJCC edisi 8 tahun 2016 (Chen et al., 2019).
T: Tumor primer
Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai
T0 : Tidak teridentifikasi tumor, akan tetapi terdapat keterlibatan node servikal EBV-positif
T1 : Tumor pada nasofaring, orofaring, atau rongga hidung tanpa perluasan ke parafaringeal.
T2 : Tumor meluas ke parafaringeal dan ada keterlibatan dari jaringan lunak sekitar (pterygoid medial, pterygoid lateral, otot prevertebral)
T3 : Tumor meluas ke struktur tulang (basis kranii dan vertebra servikal) dan atau ke sinus paranasal
T4 : Tumor dengan perluasan intrakranial, nervus kranialis, hipofaring orbita.
N : Pembesaran kelenjar getah bening (KGB) regional

Nx : Pembesaran KGB tidak dapat dinilai
N0 : Tidak terdapat metastasis KGB regional
N1 : Pembesaran KGB servikal unilateral, unilateral atau bilateral retrofaringeal, ukuran sama atau kurang dari 6cm diatas fossa supraklavikula
N2 : Metastasis KGB bilateral dengan ukuran sama atau kurang dari 6cm dalam dimensi terbesar diatas fossa supraklavikula
N3a : Dimensi lebih dari 6cm
N3b : Perluasan ke fossa supraklavikula
M: Metastasis jauh
M0 : Tidak terdapat metastasis jauh
M1 : Terdapat metastasis jauh
Stadium
Stadium I : T1 N0 M0
Stadium II : T2 N0-1 M0, T3 N0-1 M0
Stadium III : T1-3 N2 M0, T3 N0-1 M0
Stadium IVA : T4 N0-2 M0
Stadium IVB : Semua T, N3 M0
Stadium IVC: Semua T, semua N, M1

2.3.8 Gejala Klinis

Gejala klinis dan tanda pada KNF diantaranya adalah massa pada leher, epistaksis, obstruksi nasal unilateral maupun bilateral, sakit kepala, dan berbagai gejala nonspesifik lainnya. Gejala dan tanda tersebut dapat

diklasifikasikan berdasarkan regio dari anatomi yang terlibat. Gejala paling umum adalah massa pada leher unilateral dan bilateral yang biasanya nodus tersebar dari arah craniocaudal, dimana nodus servikal atas lebih dulu membesar dari nodus servikal tengah dan nodus servikal bawah. Pembesaran nodus tersebut biasanya tidak terdapat nyeri bila tidak terjadi proses infeksi atau inflammasi (Lo and Lu, 2010; Wu, Li and Pan, 2018).

Epistaksis dan sumbatan hidung unilateral maupun bilateral dapat terjadi pada hidung penderita KNF dan pada telinga bisa didapatkan gangguan konduksi unilateral. Gangguan pada saraf kranial dapat terjadi bervariasi pada beberapa kasus dengan yang paling umum adalah gangguan pada saraf kranial V dan saraf kranial VI ditandai dengan parestesia atau mati rasa pada wajah. Infiltrasi tumor di sinus kavernosa dapat mengakibatkan kelumpuhan saraf kranialis VI sehingga di dapatkan diplopia pada mata. Bila terdapat keterlibatan dari dasar tengkorak maka dapat terjadi iritasi pada cabang meningeal divisi kedua dari saraf kranial V sehingga mungkin terjadinya sakit kepala yang biasanya bersifat unilateral dan berlokasi temporoparietal (Lo and Lu, 2010).

Kadang bisa didapatkan dermatomiositis pada manifestasi awal pada KNF berupa lesi kulit berbentuk uang koin khas dan kemudian diikuti oleh kelemahan otot. Gejala lainnya yang bisa didapatkan yaitu trismus akibat dari keterlibatan otot pterigoid dan gejala akibat metastasis yang cukup jarang ditemukan (Lo and Lu, 2010).

Anemia juga adalah salah satu gejala klinis yang dapat ditemukan pada pasien karsinoma nasofaring dan disebabkan oleh berbagai hal. Pada

karsinoma nasofaring, anemia dapat disebabkan oleh malnutrisi dan kehilangan darah yang berlebih. Sel tumor dapat menyebabkan penurunan nafsu makan akibat sekresi dari hormon serotonin dan bombesin. Peradangan pada mulut dan selaput lendir pencernaan, nyeri, penurunan sekresi ludah, dan gangguan psikologis dapat menurunkan asupan oral yang dapat menyebabkan penurunan daya tubuh, infeksi, anemia, dan penurunan berat badan. Sel tumor pada karsinoma nasofaring bersifat rapuh dan neovaskularisasi yang meningkat sehingga rentan terhadap pendarahan. Adanya pendarahan terus-menerus dapat menyebabkan anemia (Kadriyan *et al.*, 2019).

2.3.9 Diagnosis

Dalam menegakkan diagnosis pada KNF dibutuhkan proses berupa anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang (Kemenkes RI, 2019).

1. Anamnesis

Pada tahap ini menjadi penentu awal diagnosis KNF berdasarkan gejala, riwayat, maupun keluhan lainnya, namun belum menjadi penentu diagnosis pasti adanya KNF. Anamnesis yang mengarah pada KNF yaitu adanya gejala pada hidung, telinga, mata, saraf, serta gejala metastasis/leher. Gejala pada telinga akan mengalami gangguan konduksi, pada hidung seperti tersumbat baik bilateral maupun unilateral, pada mata akan mengalami diplopia. Selain itu, pada saraf akan mengalami neuralgia trigeminal (saraf kranial III, IV, V, VI) serta pada regio servikal akan timbul benjolan.

2. Pemeriksaan Fisik

Tahap ini dilakukan untuk menilai status lokalis dan generalis suatu KNF. Pemeriksaan melalui alat rinoskopi posterior dan nasofaringoskop (fiber/rigid) digunakan untuk melihat kelainan pada nasofaring.

3. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan radiologi merupakan metode terbaik yang dapat digunakan untuk melihat status lokalisasi dan metastasis kelenjar limfe pada KNF. Pemeriksaan radiologi tersebut berupa CT-Scan atau MRI (Magnetic Resonance Imaging) nasofaring tanpa atau dengan kontras. Pemeriksaan ini berguna untuk melihat penyebaran KNF di jaringan sekitar dan di kelenjar limfe. Apabila KNF telah bermetastasis secara luas maka diperlukan pemeriksaan radiologi berupa foto toraks, bone scan, atau USG abdomen. Pemeriksaan yang menjadi baku emas pada KNF yaitu menggunakan Nasoendoskopi dengan NBI (Narrow Band Imaging). Pemeriksaan tersebut menjadi alat diagnostik terhadap KNF dan digunakan untuk follow up terapi.

Salah satu pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis karsinoma nasofaring adalah pemeriksaan patologi anatomi. Pemeriksaan patologi anatomi dari biopsi nasofaring adalah diagnosis pasti sedangkan yang bukan termasuk diagnosis pasti adalah biopsi insisional/eksisional kelenjar getah bening dan biopsi aspirasi jarum halus (BAJH). Beberapa pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan darah perifer lengkap, LED, hitung jenis, alkali

fosfatase, LDH, dan fungsi liver dapat dilakukan. Bila terdapat gejala dan tanda positif dari ciri kanker nasofaring akan tetapi tidak terdapat hasil positif pada biopsi dengan anastesi lokal, maka bisa dilakukan eksplorasi nasofaring dengan anastesi umum.

2.3.10 Terapi

1. Radioterapi

Radioterapi adalah terapi yang menggunakan sinar langsung x-ray atau partikel subatomik untuk mengoati pasien kanker. Bentuk paling umum dari radioterapi yang digunakan untuk praktek klinis adalah foton. Fungsi radioterapi adalah rusaknya sel kanker akibat radikal bebas yang dihasilkan oleh radiasi yang kemudian dapat merusak komponen vital sel dan DNA. Beberapa jenis dari radioterapi yang digunakan untuk pengobatan karsinoma nasofaring adalah terapi radiasi konformal dua dimensi, radiasi konformal tiga dimensi, dan IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*). (Maani and Maani, 2022; Majeed and Gupta, 2022)

Radioterapi memainkan peran utama dalam pengobatan semua tahap KNF tanpa metastasis jauh. Pasien dengan metastasis jauh tetap dapat diberikan radioterapi untuk pengendalian penyakit lokal sehingga memiliki manfaat meningkatkan kualitas hidup pasien. Radioterapi 2 dimensi (2D) konvensional diketahui mampu mengendalikan tumor stadium T1 dan T2 75% hingga 90% kasus. Nasofaring sendiri secara anatomi dikelilingi struktur yang radiosensitif seperti batang otak, sumsum tulang belakang, lobus

temporal, mata, telinga tengah dalam dan luar, dan beberapa struktur lainnya sehingga membuat radioterapi pada karsinoma nasofaring membutuhkan keterampilan lebih.

Radioterapi merupakan terapi kuratif definitif dan paliatif pada karsinoma nasofaring. Radioterapi secara konvensional dua dimensi yang masih terbatas dapat diatasi dengan radioterapi konformal tiga dimensi dan IMRT. IMRT sudah menjadi standar di dunia pada pengobatan karsinoma nasofaring, namun teknik lain masih bisa diterima dengan spesifikasi dosis dan batasan dosis yang masih terpenuhi. (Yoshizaki *et al.*, 2012; Kemenkes RI, 2019)

2. Kemoterapi

Kemoterapi merupakan salah satu tatalaksana yang umum untuk kanker dengan menggunakan obat yang dikenal dengan sitostatik. Tujuan dari kemoterapi untuk menghentikan pembelahan sel dan proliferasi sel kanker sehingga tidak terjadinya metastasis dan invasi dari sel kanker. Kemoterapi berdasarkan tujuan dapat digolongkan menjadi kemoterapi kuratif, adjuvant, neoadjuvant, dan paliatif. Pengobatan kemoterapi dapat dilakukan melalui intravena maupun peroral dalam bentuk tablet. (Amjad, Chidharla and Kasi, 2022)

Beberapa studi klinis menunjukkan keuntungan kemoterapi untuk karsinoma nasofaring. Pada karsinoma nasofaring T2-T4 dan N1-N3 dapat diberikan kombinasi kemoradiasi sebagai radiosensitizer. Kemoradiasi dilanjutkan dengan cisplatin/5FU atau

carboplatin/5FU dapat digunakan sebagai terapi sistemik pada karsinoma nasofaring. (Yoshizaki *et al.*, 2012; Kemenkes RI, 2019)

3. Kemoradioterapi

Radioterapi definitif bersama dengan kemoterapi adalah pengobatan standar untuk pasien dengan karsinoma nasofaring tingkat lanjut. Kemoradioterapi terbukti dapat menghasilkan tingkat kelangsungan hidup yang tinggi dan memiliki tingkat toksisitas yang dapat diterima pada pasien karsinoma nasofaring tingkat lanjut. Kemoradioterapi dapat diberikan bersamaan secara konkuren atau sebagai adjuvant. (Kong, Lim and Kim, 2018)

4. Anemia setelah radioterapi, kemoterapi, dan kemoradioterapi

Beberapa efek samping dapat terjadi setelah dilakukan radioterapi pada KNF diantaranya xerostomia, sinusitis, nekrosis lobus temporal, dan salah satunya adalah perdarahan nasofaring. Cedera vaskular diduga sebagai penyebab utama perdarahan setelah radioterapi pada KNF. Perdarahan yang berpotensi fatal dapat terjadi karena nekrosis jaringan yang luas dan erosi tulang dasar tengkorak yang dapat mengakibatkan terbukanya dan hilangnya pembuluh darah utama di nasofaring (Zhan *et al.*, 2019).

Kemoterapi sebagai salah satu pengobatan pada karsinoma nasofaring juga dapat menyebabkan anemia. Salah satu mekanisme obat-obatan yang digunakan untuk kemoterapi yaitu menekan, merusak, dan mencegah penyebaran pada sel kanker. Obat-obatan tersebut tidak hanya mempengaruhi sel kanker tapi juga sel normal

sehingga pada kadar tertentu dapat menyebabkan efek samping pada mukosa mulut, saluran pencernaan, folikel rambut, sistem reproduksi dan sistem hematopoetik. Kemoterapi dapat menyebabkan terbentuknya radikal bebas dari pemberian cisplastin. Radikal bebas yang tinggi dapat bersifat racun dan dapat merusak sel tubuh yang normal seperti sel sumsum tulang yang mengakibatkan penekanan pembentukan sel darah baru sehingga dapat terjadinya anemia (Kadriyan *et al.*, 2019).

2.4 Hemoglobin

Hemoglobin merupakan protein yang terkandung di dalam sel darah merah dan dapat mengikat oksigen dan membawa oksigen dari paru-paru ke jaringan. Hemoglobin adalah protein tetramer yang terdiri dari empat subunit. Hemoglobin mampu mengikat dan melepaskan oksigen karena terdapat molekul besi di setiap subunit heme. HbA adalah jenis hemoglobin paling umum pada orang dewasa yang terdiri dari dua subunit alfa-globin dan dua beta-globin. Tingkat hemoglobin untuk laki-laki adalah 14 sampai 18 g/dl dan pada wanita adalah 12 sampai 16 g/dl. Bila kadar hemoglobin rendah, pasien mengalami anemia yang dapat disebabkan oleh pendarahan karena kehilangan darah. (Billett, 1990; Ahmed, Ghatge and Safo, 2020; Turner, Parsi and Badireddy, 2022)