

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker adalah pertumbuhan sel yang tidak terkontrol yang dapat menginvasi dan menyebar pada tubuh penderita. Kanker memiliki konsekuensi kesehatan yang berat dan dapat menyebabkan kematian (Wicaksana dan Asthuta, 2019). Kanker Nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang muncul pada daerah nasofaring (area di atas tenggorok dan di belakang hidung) dan berkembang di sekitar ostium dari tuba eustachius pada dinding lateral dari nasofaring, yang menunjukkan bukti adanya diferensiasi skuamosa (Wicaksana dan Asthuta, 2019 ; Chan et al, 2005).

Kanker nasofaring merupakan suatu keganasan yang memiliki karakteristik epidemiologi yang unik, dengan insiden yang bervariasi sesuai ras dan perbedaan geografi. Insiden kanker nasofaring pada beberapa tempat di dunia masih sangat jarang. Di Amerika Serikat angka insiden kurang dari 1 kasus per 100.000 penduduk setiap tahunnya. Namun, di beberapa Negara di Asia (terutama di Cina bagian selatan) dan Afrika bagian utara kasus KNF banyak ditemukan. Pada tahun 2002, ditemukan sekitar 80.000 insiden kanker nasofaring di seluruh dunia, dan diperkirakan menyebabkan kematian pada 50.000 penderita. Di Indonesia, dari seluruh kanker kepala dan leher, KNF menunjukkan entitas yang berbeda secara

epidemiologi, manifestasi klinis, marker biologi, faktor risiko, dan faktor prognostik. Prevalensi KNF di Indonesia adalah 6.2/100.000, dengan hampir sekitar 13.000 kasus baru, namun itu merupakan bagian kecil yang terdokumentasikan. Marlinda dkk., melaporkan KNF adalah kanker kepala leher tersering (28.4%), dengan rasio pria-wanita adalah 2:4 dan endemis di pulau Jawa (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Kanker nasofaring menjadi kanker dengan kasus terbanyak keempat di Indonesia setelah kanker ovarium, kanker payudara, dan kanker kulit. Di Indonesia, KNF merupakan kanker yang paling sering terjadi di bagian kepala dan leher. Jumlah angka insidens KNF pada laki-laki di Indonesia pada tahun 2014 adalah 9.355 kasus. Laki-laki lebih sering terkena KNF dua hingga tiga kali lebih tinggi dibandingkan wanita. Secara keseluruhan KNF dapat terjadi pada semua golongan umur tetapi memiliki distribusi puncak pada umur 50- 60 tahun dan sedikit ditemukan pada anak-anak (Wicaksana dan Asthuta, 2019).

Jumlah penderita KNF di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode tahun 2011 – 2021 yaitu sebanyak 1.096 kasus. Dimana lebih banyak terjadi pada laki-laki dibanding perempuan (2:1). Suku Makassar dan Bugis menjadi suku terbanyak yang menderita KNF, dengan sebagian besar penderita datang dengan keluhan terdapat benjolan di leher dan hidung tersumbat. Faktor risiko terbanyak adalah konsumsi ikan asin. Hal ini dikaitkan dengan adanya kandungan nitrosamin pada ikan asin (Akhmad C dan Pieter N. A. L., 2022).

Epstein-Barr Virus (EBV) memiliki hubungan erat dengan kejadian KNF. Interaksi *host-virus* EBV mengakibatkan terpacunya sistem imun baik sistem imun alami (*innate*) maupun spesifik baik sistem imun humoral maupun selular. Terhadap sistem imun humoral adalah dengan disekresi berbagai sitokin yaitu Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), serta berbagai sitokin yang lain (Tan et al, 2006).

Interleukin-6 adalah sitokin mempunyai peran penting pada banyak aktivitas biologis. Interleukin-6 diketahui terlibat dalam proliferasi dan diferensiasi berbagai sel tumor ganas. Ekspresi yang tinggi pada IL-6 maupun reseptornya (IL-6R dan IL-6R) juga terbukti mempromosikan migrasi dan invasi dari sel kanker dan meningkatkan ekspresi dari MMP khususnya MMP-2 dan MMP-9. Peningkatan serum IL-6 memiliki kaitan erat dengan metastasis jauh pada penderita KNF, namun peran IL-6 sendiri dalam modulasi aktivitas migrasi dan invasi sel KNF masih belum diketahui secara jelas (Soehartono et al, 2019).

Interleukin-8 diketahui memiliki keterkaitan dengan aktivitas *Laten Membran Protein-1* (LMP-1). Sitokin IL-8 terbukti berperan dalam proses inflamasi, tumorigenesis, angiogenesis, melalui pembentukan microvessel pada tumor dan metastasis. Interleukin-8 dapat memacu adhesi endotel, memicu migrasi transendotelial, dan mengaktivasi netrofil. Selain itu, IL-8 dapat berperan sebagai faktor kemotaktik terhadap infiltrasi sel T sehingga akan menambah infiltrasinya pada jaringan KNF. Interleukin-8 telah terbukti pada Melanoma Maligna meningkatkan potensi metastatiknya, namun pada

KNF belum jelas diketahui. Diduga interaksi dan komunikasi internal antara *downstream* molekul LMP-1 dan *Cluster of Differentiation-40* (CD-40) yang memacu ekspresi *Jun N Kinase* (JNK) dan *Activating Protein-1* (AP-1) dimana pada akhirnya akan memacu angiogenesis, inflamasi, progresifitas, dan metastasis akibat sitokin IL-6 dan IL-8 yang dihasilkannya (Manna dan Ramesh, 2005).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Eka Savitri (2009) mengenai ekspresi Interleukin-8, Interleukin-10, dan *Viral Load* Epstein-Barr sebagai indikator prognostik pada kanker nasofaring, menunjukkan hasil penelitian yaitu rasio IL-8 dan IL-10 dapat digunakan untuk menilai prognosis KNF, dimana bila hasil rasio IL-8 : IL-10 > 1, maka menunjukkan prognosis yang buruk. Pada penelitian yang dilakukan oleh Soehartono dkk (2019) mengenai korelasi ekspresi IL-6 dengan *Signal Transducer and Activator of Transcription-3* (STAT-3) pada metastasis penderita KNF WHO tipe 3 LMP-1 positif, menunjukkan hasil penelitian yaitu tidak terdapat perbedaan ekspresi IL-6 yang bermakna di antara penderita KNF stadium III, IVa, dan IVb.

Merokok aktif dan terinfeksi EBV berkontribusi terhadap etiologi perkembangan KNF dan menurunkan tingkat kelangsungan hidup penderita. Pada penelitian yang dilakukan oleh Huang et al (2018) menunjukkan bahwa genotipe promotor IL-8 T-251A dikaitkan dengan risiko KNF, yang menunjukkan bahwa IL-8 dapat memediasi efek infeksi dan inflamasi pada perkembangan KNF. Pada penelitian yang dilakukan

oleh Yoshizaki et al (2001) menunjukkan bahwa LMP-1 menginduksi ekspresi IL-8 yang akan berkontribusi sebagian pada angiogenesis KNF. Ekspresi LMP-1 berkorelasi secara signifikan dengan ekspresi IL-8 dan jumlah pembuluh darah mikro.

Penelitian mengenai hubungan stadium KNF terhadap kadar IL-6 dan IL-8 belum pernah dilakukan. Untuk melengkapi kajian ilmiah mengenai keterlibatan hubungan stadium KNF terhadap kadar IL-6 dan IL-8, oleh karena itu, kami tertarik untuk meneliti :

“Hubungan Stadium Kanker Nasofaring Terhadap Interleukin-6 dan Interleukin-8”

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah stadium KNF berhubungan terhadap IL-6?
2. Apakah stadium KNF berhubungan terhadap IL-8?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum :

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan stadium KNF terhadap IL-6 dan IL-8, sehingga dapat digunakan sebagai biomarker terutama faktor prognosis kanker nasofaring.

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui hubungan stadium KNF terhadap IL-6.
2. Mengetahui hubungan stadium KNF terhadap IL-8.

D. Manfaat Penelitian**Manfaat teoritik :**

1. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi hubungan hubungan stadium KNF terhadap IL-6 dan IL-8.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah khasanah pengetahuan terkait sitokin khususnya IL-6 dan IL-8.

Manfaat metodologi :

Metode yang terdapat pada penelitian ini diharapkan dapat digunakan pada penelitian selanjutnya terkait stadium KNF terhadap IL-6 dan IL-8.

Manfaat aplikatif :

Hasil penelitian ini diharapkan memberi kontribusi dalam melengkapi diagnosis dan tatalaksana KNF.

E. Hipotesis Penelitian

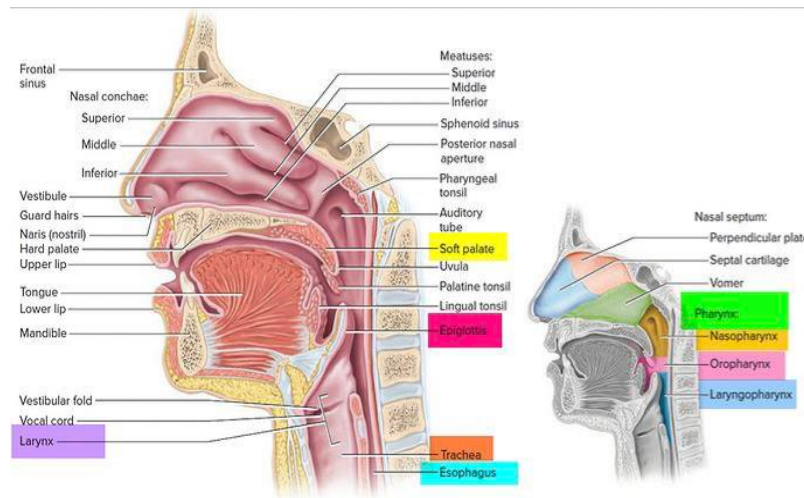
1. Ada hubungan antara stadium KNF terhadap IL-6.
2. Ada hubungan antara stadium KNF terhadap IL-8.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. ANATOMI NASOFARING

Nasofaring merupakan suatu ruang atau rongga berbentuk kubus dengan ukuran yang sangat bervariasi, terletak dibelakang rongga hidung langsung di bawah dasar tengkorak. Ukuran melintang dan tinggi nasofaring pada orang dewasa sekitar 4 cm, sedangkan ukuran *anteroposterior* sekitar 2 – 4 cm. Ke depan berhubungan dengan rongga hidung melalui koana serta tepi belakang septum nasi, sehingga sumbatan hidung merupakan gangguan yang sering timbul. Ke arah belakang dinding nasofaring melengkung ke *superioanterior* dan terletak di bawah os sfenoid, sedangkan bagian belakang nasofaring berbatasan dengan ruang retrofaring, fasia pre vertebra servikalis I, II dan otot dinding faring. Pada dinding *lateral* nasofaring terdapat ostium tuba eustachius dengan tonjolan tulang rawan dibagian *superioposterior* yang disebut torus tubarius, sehingga penyebaran tumor ke arah *lateral* akan menyebabkan sumbatan ostium tuba eustachius sehingga mengganggu pendengaran. Ke arah *posterosuperior* dari torus tubarius terdapat fossa Rosenmuller yang merupakan lokasi tersering karsinoma nasofaring (Widiastuti, 2019).



Gambar 1. Anatomi nasofaring (Widiastuti, 2019)

Atap nasofaring merupakan beberapa lipatan mukosa yang dibentuk oleh jaringan lunak submukosa dan pada usia muda, dinding *superioposterior* nasofaring umumnya tidak rata. Hal tersebut disebabkan 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 KNF sampai ke dalam pertengahan fossa cranial (Widiastuti, 2019).

B. DEFINISI KANKER NASOFARING

Kanker nasofaring (KNF) adalah kanker sel skuamosa yang berasal dari epitel mukosa nasofaring dengan diferensiasi buruk dan

kecenderungan kuat untuk bermetastasis ke kelenjar getah bening regional dan/atau organ yang jauh. Neoplasma ini lebih sering timbul di dinding lateral nasofaring, lebih tepatnya di fossa Rosenmuller (Wei dan Chua, 2014). Hal tersebut menyebabkan mengapa berbagai jenis tumor maligna dapat terjadi di nasofaring. Kanker 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. (Widiastuti, 2019).

C. EPIDEMIOLOGI

Kanker nasofaring merupakan suatu keganasan yang memiliki karakteristik epidemiologi yang unik, dengan insiden yang bervariasi sesuai ras dan perbedaan geografi. Di Amerika Serikat angka insiden kurang dari 1 kasus per 100.000 penduduk setiap tahunnya. Namun, di beberapa Negara di Asia (terutama di Cina bagian selatan) dan Afrika bagian utara kasus KNF banyak ditemukan. Pada tahun 2002, ditemukan sekitar 80.000 insiden kanker nasofaring di seluruh dunia, dan diperkirakan menyebabkan kematian pada 50.000 penderita. Di Indonesia, dari seluruh kanker kepala dan leher, KNF menunjukkan entitas yang berbeda secara epidemiologi, manifestasi klinis, marker biologi, faktor risiko, dan faktor prognostik. Prevalensi KNF di Indonesia adalah 6.2/100.000, dengan hampir sekitar 13.000 kasus baru, namun itu merupakan bagian kecil yang terdokumentasikan. Marlinda dkk., melaporkan KNF adalah kanker kepala

leher tersering (28.4%), dengan rasio pria-wanita adalah 2:4 dan endemis di pulau Jawa (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Kanker nasofaring menjadi kanker terbanyak keempat di Indonesia setelah kanker ovarium, kanker payudara, dan kanker kulit. Di Indonesia, KNF merupakan kanker yang paling sering terjadi di bagian kepala dan leher. Jumlah angka insidens KNF pada laki-laki di Indonesia pada tahun 2014 adalah 9.355 kasus. Secara keseluruhan KNF dapat terjadi pada semua usia tetapi memiliki distribusi puncak pada umur 50- 60 tahun dan sedikit ditemukan pada anak-anak (Wicaksana dan Asthuta, 2019).

Jumlah penderita KNF di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode tahun 2011 – 2021 yaitu sebanyak 1.096 kasus. Dimana lebih banyak terjadi pada laki-laki dibanding perempuan (2:1). Suku Makassar dan Bugis menjadi suku terbanyak yang menderita KNF, dengan sebagian besar penderita datang dengan keluhan terdapat benjolan di leher dan hidung tersumbat. Faktor risiko terbanyak adalah konsumsi ikan asin. Hal ini dikaitkan dengan adanya kandungan nitrosamin pada ikan asin (Akhmad C dan Pieter N. A. L., 2022).

D. ETIOLOGI

1. Virus Epstein-Barr (EBV)

Virus Epstein-Barr (EBV) adalah suatu virus herpes manusia, anggota genus *Lymphocryptovirus* biasanya dibawa seumur hidup sebagai suatu infeksi yang asimtomatik. Virus Epstein-Barr 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 KNF tidak berdiferensiasi. Virus-virus tersebut berhubungan erat dengan anggota famili virus herpes gamma, satu sama lain memiliki kemiripan dengan struktur genom dan pengaturan gennya. Genom EBV disusun oleh *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) untai ganda, linier sepanjang sekitar 172 kb. Kanker nasofaring merupakan hasil interaksi antara kondisi genetik yang *susceptible* dan bahan karsinogenik termasuk infeksi EBV. Dengan ditemukannya DNA EBV pada sel KNF merupakan bukti bahwa virus EBV ikut bertanggung jawab pada proses perubahan sel nasofaring menjadi ganas (Jia dan Qin, 2012 ; Widiastuti, 2019).

Infeksi EBV yang ditemukan secara konsisten pada KNF tampaknya tidak cukup untuk menginduksi transformasi sel nasofaring normal menjadi ganas. Hal tersebut disebabkan oleh karena tidak semua kasus infeksi EBV akan berkembang menjadi KNF. Temuan ini menimbulkan perkiraan bahwa terdapat kofaktor lain disamping infeksi EBV yang diperlukan untuk proses transformasi. 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 ini mentranskripsikan protein baru ke permukaan sebagai onkogen (Widiastuti, 2019).

2. Karsinogen Lingkungan

KNF dihubungkan dengan riwayat penggunaan obat herbal tradisional dan obat nyamuk bakar yang diduga dapat mengaktivasi proliferasi EBV (Widiastuti, 2019). Paparan debu kayu di tempat kerja dikaitkan dengan peningkatan risiko KNF. Hubungan antara KNF dan kayu ini dapat dikaitkan dengan bahan kimia seperti klorofenol yang digunakan untuk pengawetan kayu dalam industri kayu (Okekpa et al, 2019).

3. Genetik

Penelitian yang 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 KNF hanya tinggi pada grup etnik Cina (Widiastuti, 2019). Kanker nasofaring dapat terjadi pada semua usia, tetapi paling sering didiagnosis pada orang dewasa antara usia 30 tahun dan 50 tahun. Memiliki anggota keluarga dengan kanker nasofaring meningkatkan risiko penyakit. Gen antigen leukosit manusia menjadi fokus dalam penelitian kanker nasofaring yang berhubungan dengan gen. *Human Leucocyte Antigen* (HLA) menjadi salah satu faktor yang membuat

genetik berisiko terhadap kanker nasofaring. Orang yang memiliki alel HLA yang lemah jika berhadapan dengan EBV cenderung meningkatkan risiko terkena kanker nasofaring. Begitu pula sebaliknya dengan orang yang memiliki alel HLA yang kuat. Selain itu, kelainan genetik juga dapat menjadi risiko terjadinya KNF. Reseptor immunoglobulin *Polymeric Immunoglobulin Receptor* (PIGR) pada sel epitel dapat menjadi penghantar masuknya EBV ke nasofaring (Jia dan Qin, 2012 ; Hardiati et al, 2022).

4. Perilaku / Lifestyle

Konsumsi ikan asin memiliki hubungan yang signifikan dengan risiko KNF. Proses pengawetan ikan dengan garam memicu akumulasi nitrosamin yang tinggi yang bersifat karsinogenik. Beberapa makanan seperti ikan asin dan berbagai makanan awetan yang mengandung nitrosamin meningkatkan tingkat kejadian KNF (Okepa et al, 2019).

Asap tembakau mengandung nitrosamin tingkat tinggi, yang dikaitkan dengan kanker, termasuk KNF. Hubungan antara merokok dengan KNF terkait dengan sel skuamosa. Mekanisme karsinogenik yang terkait dengan asap tembakau dimulai dengan kontak langsung asap dengan epitel nasofaring, yang menyebabkan aksi langsung bahan kimia pada nasofaring. Tembakau juga dapat terkontaminasi dengan zat pengaktif EBV, yang secara signifikan dikaitkan dengan karsinoma nasofaring yang tidak berdiferensiasi (Okepa et al, 2019).

Konsumsi alkohol berhubungan signifikan dengan risiko KNF. Alkohol dimetabolisme menjadi asetaldehida (AA) yang melekat pada protein dan DNA untuk menghasilkan campuran DNA karsinogenik (Okekpa et al, 2019).

E. GAMBARAN KLINIK

Diagnosis KNF dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan penunjang. Diagnosis dini menentukan prognosis pasien, namun cukup sulit dilakukan karena nasofaring tersembunyi di belakang langit-langit dan terletak di bawah dasar tengkorak serta berhubungan dengan banyak daerah penting di dalam tengkorak dan ke posterolateral leher. Gejala karsinoma nasofaring di bagi menjadi 5 kelompok, yaitu gejala nasofaring sendiri, gejala telinga, gejala mata, gejala saraf, serta metastasis atau gejala di leher (Thapa, 2015 ; Pratiwi dan Imanto, 2020).

Gejala nasofaring dapat berupa epistaksis ringan atau sumbatan pada hidung, pemeriksaan pada nasofaring harus dilakukan dengan cermat karena sering belum ada gejala namun tumor sudah tumbuh atau tumor tidak tampak karena masih berada di mukosa (*creeping tumor*). Gangguan pada telinga biasanya timbul lebih dini karena tempat asal tumor berada di dekat muara tuba eustachius (fossa Rosenmuller). Gangguan pada telinga dapat berupa tinitus, rasa tidak nyaman di telinga, hingga rasa nyeri pada telinga. Letak nasofaring berhubungan dekat dengan rongga tengkorak melalui beberapa lubang, maka gangguan beberapa saraf dapat terjadi.

Gejala yang terjadi pada penekanan nervus I karena penjalaran tumor yang sudah mendesak foramen olfaktorius pada lamina kribosa adalah pasien sering mengeluh anosmia dan sindroma Petrosfenoidal. Sindroma Petrosfenoidal adalah kumpulan gejala berupa diplopia dan neuralgia trigeminal akibat rusaknya nervus kranialis anterior (N.I – VI). Jika tumor mencapai kiasma optikum, pasien biasanya juga mengeluh penurunan tajam penglihatan. Penjalaran tumor melalui foramen laserum akan mengenai N.III – VI. Parese pada N.III menimbulkan kelumpuhan pada musculus levator palpebra dan musculus tarsalis superior yang menyebabkan oftalmoplegia serta ptosis bulbi dan kesulitan membuka mata. Parese N.III, IV dan VI akan menimbulkan keluhan diplopia. Parese N.V akan menimbulkan keluhan parestesi sampai hipestesi pada separuh wajah. Penjalaran melalui foramen jugulare akan mengenai saraf otak ke N.IX, X, XI, dan XII. Gejala klinis parese N.IX adalah hilangnya refleks muntah, disfagia ringan, deviasi uvula ke sisi sehat, hilangnya sensasi pada laring, dan tonsil. Paresis N.X akan memberikan gejala berupa gejala motorik (afoni, disfoni, perubahan posisi pita suara, disfagia, spasme otot esofagus), gejala sensorik (nyeri daerah faring dan laring, dispnea, hipersalivasi). Parese N.XI berupa kesukaran mengangkat dan memutar kepala dan dagu. Parese N.XII akan menimbulkan gejala berupa lidah yang deviasi ke sisi yang lumpuh saat dijulurkan, suara pelo dan disfagia. Metastasis ke kelenjar leher biasanya terlihat dalam bentuk benjolan di leher (Thapa, 2015 ; Pratiwi dan Imanto, 2020).

F. STADIUM

Klasifikasi berdasarkan klasifikasi TNM (AJCC, 8th ed, 2018), dapat ditentukan dengan menilai karakteristik massa tumor, kelenjar getah bening yang terlibat, dan metastasis ke organ lain, yaitu :

1. Tumor Primer (T)

Tabel 1. Klasifikasi Tumor (TNM)

Kategori T	Kriteria T
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak terdapat tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tumor terbatas pada nasofaring atau meluas ke orofaring dan/ kavitas nasal, tanpa ekstensi parafaringeal
T2	Tumor meluas ke parafaringeal
T3	Tumor masuk ke struktur tulang pada dasar tengkorak dan/ sinus paranasal
T4	Tumor dengan perluasan intrakranial, hipofaring, orbita, atau infratemporal fossa

2. Kelenjar Getah Bening Regional (N)

Tabel 2. Klasifikasi Nodul (TNM)

Kategori N	Kriteria N
NX	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak terdapat metastasis ke kelenjar getah bening regional
N1	Metastasis unilateral ke kelenjar getah bening servikal 6 cm atau kurang di atas fossa supraklavikula atau

	keterlibatan kelenjar getah bening retrofarongeal bilateral atau unilateral < 6 cm pada dimensi terbesarnya
N2	Metastasis bilateral di kelenjar getah bening 6 cm atau kurang dalam dimensi terbesarnya
N3	Metastasis di kelenjar getah bening, ukuran > 6 cm

3. Metastasis Jauh (M)

Tabel 3. Klasifikasi Metastase (TNM)

Kategori M	Kriteria M
MX	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh

Pengelompokan stadium yaitu :

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T1, T0	N1	M0
II	T2	N0	M0
II	T2	N1	M0
III	T1, T0	N2	M0
III	T2	N2	M0
III	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
III	T3	N2	M0
IVA	T4	N0	M0
IVA	T4	N1	M0
IVA	T4	N2	M0

IVA	T1 – T4	N3	M0
IVB	T1 – T4	N0 – N3	M1

G. DIAGNOSIS

1. Anamnesis

Terdiri dari gejala hidung, gejala telinga, gejala mata dan saraf, serta gejala metastasis/leher. Gejala tersebut mencakup hidung tersumbat, lendir bercampur darah, tinitus, telinga terasa penuh, otalgia, diplopia dan neuralgia trigeminal (Nervus III, IV, V, VI), dan muncul benjolan pada leher (Hardiati et al, 2022 ; Tan dan Loh, 2015).

2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan status generalis dan status lokalis. Pemeriksaan nasofaring dapat dilakukan dengan rinoskopi posterior dan nasofaringoskop (fiber/rigid) (Farhat et al, 2021 ; Tan dan Loh, 2015).

3. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologik berupa *Computerized Tomography Scan* (CT-Scan) / *Magnetic resonance imaging* (MRI) nasofaring potongan koronal, aksial, dan sagital, tanpa dan dengan kontras berguna untuk melihat tumor primer dan penyebaran ke jaringan sekitar dan penyebaran kelenjar getah bening. Untuk metastasis jauh dilakukan pemeriksaan foto toraks, *bone scan*, dan USG abdomen.

Pemeriksaan nasoendoskopi dengan *Narrow Band Imaging* (NBI) merupakan pemeriksaan radiologik yang sangat baik digunakan untuk *follow up* terapi pada kasus-kasus dengan dugaan residu dan residif (Cosway et al, 2016 ; Tan dan Loh, 2015).

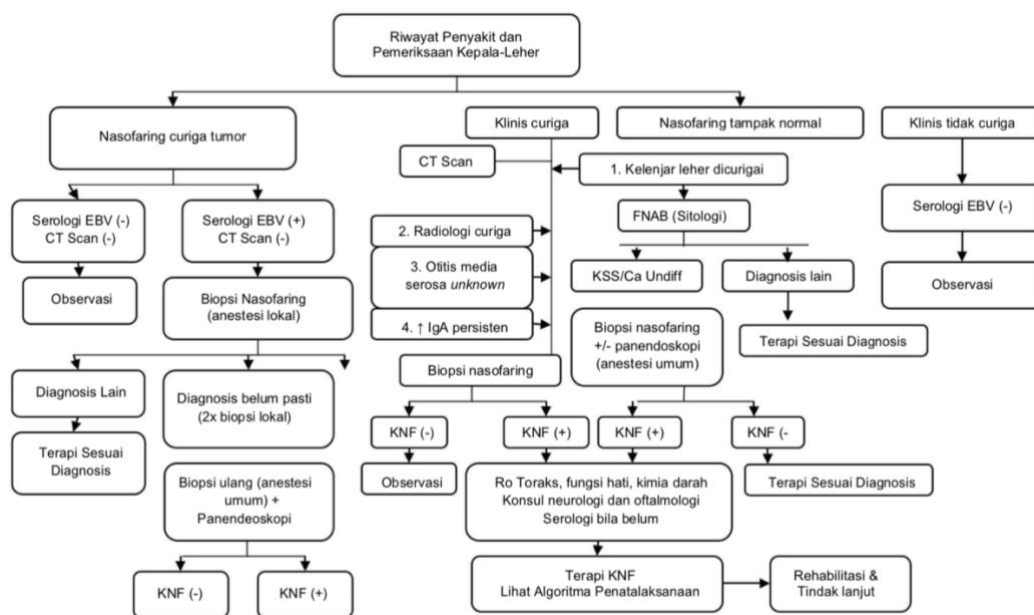
Pemeriksaan Patologi Anatomi

Karsinoma nasofaring dibuktikan melalui pemeriksaan patologi anatomi dengan spesimen berasal dari biopsi nasofaring. Hasil biopsi menunjukkan jenis keganasan dan derajat diferensiasi. Pengambilan spesimen biopsi dari nasofaring dapat dikerjakan dengan bantuan anestesi lokal ataupun dengan anestesi umum (Cosway et al, 2016 ; Tan dan Loh, 2015).

Diagnosis pasti berdasarkan pemeriksaan patologi anatomi dari biopsi nasofaring. Sementara biopsi aspirasi jarum halus atau biopsi insisional/eksisional kelenjar getah bening leher bukan merupakan diagnosis pasti. Biopsi dilakukan dengan menggunakan forsep biopsi yang dimasukkan melalui hidung atau mulut dengan tuntunan rinoskopi posterior atau tuntunan nasofaringoskopi rigid/fiber (Cosway et al, 2016 ; Tan dan Loh, 2015).

Eksplorasi nasofaring dengan anestesi umum dilakukan jika dari biopsi dengan anestesi lokal tidak didapatkan hasil yang positif sedangkan gejala dan tanda yang ditemukan menunjukkan ciri karsinoma nasofaring, atau suatu kanker yang tidak diketahui

primernya (*Unknown Primary Cancer*). Prosedur eksplorasi nasofaring dengan anestesi umum dapat langsung dikerjakan pada penderita anak, penderita dengan keadaan umum kurang baik, keadaan trismus sehingga nasofaring tidak dapat diperiksa, penderita yang tidak kooperatif, dan penderita yang laringnya terlampau sensitif, atau dari CT-Scan paska kemoradiasi/ CT ditemukan kecurigaan residu /rekuren, dengan nasoendoskopi nasofaring menonjol (Cosway et al, 2016 ; Tan dan Loh, 2015).



Gambar 2. Algoritma diagnosis KNF (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017)

Pemeriksaan Serologi EBV

Dengan menggunakan 3 parameter (VCA IgG, VCA IgM dan EBNA-1 IgG), secara umum dapat membedakan infeksi akut dan kronik

pada penderita imunokompeten. Adanya VCA IgG dan VCA IgM tanpa adanya EBNA-1 IgG menunjukkan infeksi akut, dan adanya VCA IgG dan EBNA-1 IgG tanpa adanya VCA IgM menunjukkan infeksi kronik. Namun, beberapa kasus memiliki profil yang berbeda yang dapat menimbulkan keraguan diagnostik, seperti adanya VCA IgG tanpa adanya VCA IgM dan EBNA-1 IgG, adanya VCA IgG, VCA IgM, dan EBNA-1 IgG secara bersamaan, dan adanya EBNA-1 IgG tanpa adanya VCA IgG dan IgM. Dalam keadaan seperti ini, selain melakukan tindak lanjut terhadap pasien untuk menilai adanya perubahan pada profil antibodi, ada baiknya juga melakukan pemeriksaan penunjang lainnya (Paschale dan Clerici, 2012).

Tabel 4. Interpretasi Profil Serologis Virus Epstein-Barr pada Imunokompeten

Antibodi anti-EBV			Interpretasi
IgM VCA	IgG VCA	IgG EBNA-1	
Negatif	Negatif	Negatif	Tidak ada kekebalan
Positif	Negatif	Negatif	Infeksi akut atau non-spesifisitas ¹
Positif	Positif	Negatif	Infeksi akut
Negatif	Positif	Positif	Infeksi masa lalu
Negatif	Positif	Negatif	Infeksi akut atau masa lalu ¹
Positif	Positif	Positif	Infeksi primer lanjut atau reaktivasi ¹
Negatif	Negatif	Positif	Infeksi masa lalu atau non-spesifisitas ¹

¹ Diperlukan pengujian lebih lanjut.

Pembesaran kelenjar leher yang diduga keras sebagai metastasis tumor ganas nasofaring yaitu, *internal jugular chain superior*, *posterior cervical triangle node*, dan *supraclavicular node* jangan dibiopsi terlebih dulu sebelum ditemukan tumor induknya. Yang mungkin dilakukan adalah Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJH) (Cosway et al, 2016 ; Tan dan Loh, 2015). Biopsi Aspirasi Jarum Halus sebagai uji diagnostik awal bagi pasien yang berisiko tinggi mengalami massa ganas di leher dan untuk membatasi diseksi pada leher, karena dapat merusak intrakapsuler kelenjar di leher. Diseksi pada leher harus dihindari sebisa mungkin, dimana dapat mengakibatkan luka yang sulit sembuh, kekambuhan regional, dan metastasis (Pynnonen et al, 2017).

H. TIPE WHO KNF

Diagnosis pasti KNF ditegakkan dengan pemeriksaan patologi anatomi dengan spesimen berasal dari biopsi nasofaring. Hasil biopsi menunjukkan jenis keganasan dan derajat diferensiasi. Pada WHO Tipe I, yang berkaitan dengan infeksi EBV di daerah endemis, memiliki prognosis yang lebih buruk daripada WHO Tipe II dan III. Tipe histopatologi kanker nasofaring berdasarkan WHO yaitu : (Farhat et al, 2021)

1. WHO Tipe I : Karsinoma sel skuamosa berkeratin. Sel kanker dapat berdiferensiasi baik sampai sedang dan menghasilkan relatif cukup banyak bahan keratin, baik di dalam sitoplasma maupun di luar sel.

2. WHO Tipe II : Karsinoma tidak berkeratin. Pada tipe ini dijumpai adanya diferensiasi sedang, jembatan antar sel tidak ada, dan batas sel masih jelas. Sel-sel ganas tersusun secara *stratified* atau berimpitan, menyerupai gambaran pada karsinoma sel transisional.
3. WHO Tipe III : Karsinoma tidak berdiferensiasi. Pada tipe ini sel tumor memperlihatkan inti yang vesikular, berbentuk oval atau bulat dengan nukleoli yang jelas, batas sel tidak jelas.

I. PENATALAKSANAAN

Terapi dapat mencakup radioterapi, kemoterapi, kombinasi keduanya, pembedahan, dan didukung dengan terapi suportif sesuai dengan gejala serta asupan nutrisi yang adekuat (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Radioterapi

Radioterapi merupakan pengobatan terpilih dalam tatalaksana KNF yang telah diakui sejak lama dan dilakukan di berbagai sentra dunia. Radioterapi dalam tatalaksana KNF dapat diberikan sebagai terapi kuratif definitif dan paliatif (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Radioterapi kuratif definitif pada sebagai modalitas terapi tunggal dapat diberikan pada kanker nasofaring T1N0M0 (NCCN Kategori 2A), konkuren bersama kemoterapi (kemoradiasi) pada T1N1-3,T2-T4 N0-3. Radiasi diberikan dengan sasaran radiasi tumor primer dan kelenjar getah

bening leher dan supraklavikula kepada seluruh stadium (I, II, III, IV lokal). Radiasi dapat diberikan berupa radiasi eksternal, radiasi intrakavitasi, dan booster sebagai tambahan. Radiasi eksternal yang mencakup *gross tumor* (nasofaring) beserta kelenjar getah bening leher, dengan dosis 66 Gy pada T1-2 atau 70 Gy pada T3-4, disertai penyinaran kelenjar supraklavikula dengan dosis 50 Gy. Selain itu, radiasi intrakavitasi dapat diberikan sebagai radiasi booster pada tumor primer tanpa keterlibatan kelenjar getah bening, diberikan dengan dosis (4x3 Gy), sehari 2 kali. Selanjutnya, bila diperlukan booster pada kelenjar getah bening diberikan penyinaran dengan elektron (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Radioterapi paliatif dapat diberikan pada kasus stadium lanjut dimana tujuan kuratif sudah tidak dapat dipertimbangkan lagi. Pada stadium lanjut (M1), radioterapi lokoregional dapat diberikan dengan *setting* kuratif pada pasien dengan metastasis pada daerah terbatas atau dengan beban tumor yang rendah, atau pada pasien dengan gejala pada daerah lokal primer dan kelenjar getah bening, dengan tujuan mengurangi gejala selama toksisitas radiasi masih dapat ditoleransi. Pada stadium lanjut ini, radioterapi dapat diberikan pasca pemberian kemoterapi berbasis platinum atau konkuren dengan kemoterapi (kemoradiasi). Radioterapi paliatif diberikan pada kanker nasofaring yang sudah bermetastases jauh, misalnya ke tulang, dan menimbulkan rasa nyeri. Tujuan paliatif diberikan untuk meredakan gejala sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien. Radioterapi pada tatalaksana metastases tulang merupakan salah satu

modalitas terapi selain imobilisasi dengan korset atau tindakan bedah, bisfosfonat, terapi hormonal, terapi target donosumumab, terapi radionuklir dan kemoterapi. Radioterapi pada metastases tulang dapat diberikan atas indikasi nyeri, ancaman fraktur kompresi yang sudah distabilisasi, dan untuk menghambat kekambuhan pasca operasi reseksi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Kemoterapi

Kombinasi kemoradiasi 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 sampai 3 jam sebelum dilakukan radiasi. Pada kasus N3 > 6 cm, diberikan kemoterapi dosis penuh neo adjuvant atau adjuvan. Terapi sistemik pada Karsinoma Nasofaring adalah dengan kemoradiasi dilanjutkan dengan kemoterapi adjuvant, yaitu Cisplatin + RT diikuti dengan Cisplatin/5-FU atau Carboplatin/5-FU. Dosis preparat platinum (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Adapun terapi sistemik pada Karsinoma Nasofaring kasus Rekuren/Metastatik adalah (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017) :

a. Terapi kombinasi

- Cisplatin or carboplatin + docetaxel or paclitaxel
- Cisplatin/5-FU
- Carboplatin

- Cisplatin/gemcitabine
- Gemcitabine
- Taxans + Platinum +5FU

b. Terapi tunggal

- Cisplatin
- Carboplatin
- Paclitaxel
- Docetaxel
- 5-FU
- Methotrexate
- Gemcitabine

Pembedahan

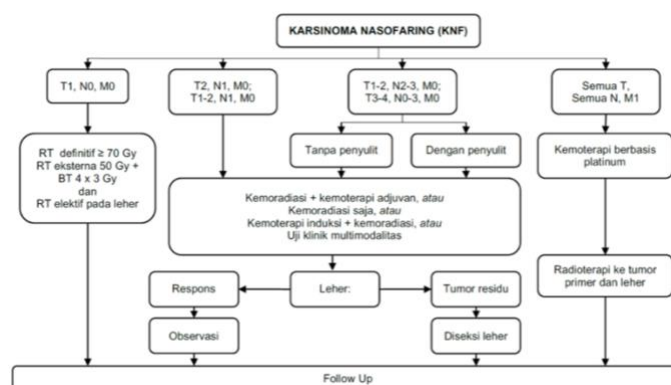
Meskipun pembedahan hampir tidak pernah dipilih sebagai terapi awal pada KNF, namun dapat dipertimbangkan. Nasofaringektomi terutama diindikasikan untuk KNF stadium dini yang persisten atau mengalami kekambuhan (rekuren) setelah menjalani radioterapi dosis lengkap. Untuk menangani tumor kecil di nasofaring, dapat pemasangan (*implant*) *radioactive gold grains* langsung di tumornya melalui pendekatan palatum (*split palate approach*). Dari 109 penderita yang dilakukan penanganan seperti ini didapatkan *5-year acturial local control* sebesar 85% untuk tumor persisten, dan 63% untuk tumor rekuren. Bila tumor rekuren di nasofaring meluas ke *paranasopharyngeal space* atau bila pemasangan *gold grains* sulit dilakukan, maka sebaiknya dilakukan operasi. Sejak tahun 1989 – 2002, dilakukan nasofaringektomi dengan pendekatan anterolateral (*maxillary swing approach*) terhadap 109 penderita. *Curative resection*

didapatkan pada 75% penderita. Dengan *median follow up* 34 bulan, didapatkan *5-year acturial local control* sebesar 62%, dan *5-year survival rate* sebesar 49%. Komplikasi yang sering dijumpai yaitu trismus (80%) dan fistula palatum (25%). Nasofaringektomi dengan pendekatan anterolateral secara teknis tidak terlalu sulit dan morbiditas akibat operasi masih dapat diterima (*acceptable*). Akhir-akhir ini mulai dikembangkan pengangkatan tumor nasofaring dengan menggunakan skalpel dan diatermi melalui pendekatan endoskopik. Kelemahan nasofaringektomi endoskopik antara lain *visual field* yang sempit, sulit mengatasi perdarahan profus dan sulit memperoleh daerah bebas tumor (*free margin*) terutama dibagian lateral (oleh karena dekat A. Karotis Interna). Untuk meningkatkan keamanan dari nasofaringektomi, pembedahan sebaiknya dilakukan dengan menggunakan *image guidance system* atau teknologi *stereotactic navigation guidance*. Pembedahan berupa diseksi leher radikal (RND) dapat dilakukan bila dijumpai tumor persisten atau rekurensi di kelenjar leher, dengan persyaratan bila tumor primer di nasofaring sudah terkontrol. Survival penderita yang dilakukan RND lebih tinggi (40 – 80%) daripada penderita yang tidak dilakukan RND (19 – 28%) (Perri et al, 2019).

Nutrisi

Pasien KNF sering mengalami malnutrisi dengan prevalensi 35% dan sekitar 6,7% mengalami malnutrisi berat. Prevalensi kaheksia pada kanker kepala-leher (termasuk KNF) dapat mencapai 67%. Malnutrisi dan

kaheksia dapat mempengaruhi respons terapi, kualitas hidup, dan *survival* pasien. Pasien KNF juga sering mengalami efek samping terapi, berupa mukositis, xerostomia, mual, muntah, diare, disgeusia, dan lain-lain. Berbagai kondisi tersebut dapat meningkatkan meningkatkan stres metabolisme, sehingga pasien perlu mendapatkan tatalaksana nutrisi secara optimal. Tatalaksana nutrisi dimulai dari skrining, diagnosis, serta tatalaksana, baik umum maupun khusus, sesuai dengan kondisi dan terapi yang dijalani pasien. Selain itu, pasien KNF memiliki angka harapan hidup yang cukup baik, sehingga para penyintas tetap perlu mendapatkan edukasi dan terapi gizi untuk meningkatkan keluaran klinis dan kualitas hidup pasien (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).



Gambar 3. Algoritma tatalaksana KNF (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017)

Rehabilitasi Medik Pasien Kanker Nasofaring

Rehabilitasi medik bertujuan untuk mengoptimalkan pengembalian kemampuan fungsi dan aktivitas kehidupan sehari-hari serta meningkatkan

kualitas hidup pasien dengan cara aman dan efektif, sesuai kemampuan yang ada. 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: preventif, restorasi, suportif atau paliatif (Guru et al, 2012 ; Nuhonni dan Indriani, 2014)

J. PROGNOSIS

Prognosis pasien dengan KNF dapat sangat berbeda antara subkelompok yang satu dengan subkelompok yang lain. Penelitian tentang faktor-faktor yang dapat memengaruhi prognosis masih terus berlangsung hingga saat ini. Kebanyakan faktor-faktor prognosis bersifat genetik ataupun molekuler klinik (pemeriksaan fisik maupun penunjang). Prognosis pada pasien keganasan paling sering dinyatakan sebagai kesintasan 5 tahun. Kesintasan relatif 5 tahun pada pasien dengan KNF Stadium I hingga IV secara berturut-turut sebesar 72%, 64%, 62%, dan 38% (American Joint Committee on Cancer, 2018).

K. SISTEM IMUN

Tubuh manusia memiliki suatu sistem pertahanan terhadap benda asing dan patogen yang disebut sebagai sistem imun. Sistem imun terdiri atas sistem imun alamiah atau non spesifik (*natural/innate/native*) dan didapat atau spesifik (*adaptive/acquired*). Baik sistem imun non spesifik

maupun spesifik memiliki peran masing-masing, keduanya memiliki kelebihan dan kekurangan namun sebenarnya ke dua sistem tersebut memiliki kerja sama yang erat (Baratawidjaya, 2006 ; Hardiati et al, 2022).

1. Sistem Imun Non Spesifik

Pertahanan humoral non spesifik berupa komplemen, interferon, protein fase akut dan kolektin. Interferon adalah sitokin berupa glikoprotein yang diproduksi oleh makrofag yang diaktifkan, sel *Natural Killer* (NK) dan berbagai sel tubuh yang mengandung nukleus dan dilepas sebagai respons terhadap infeksi virus. Peningkatan kadar *C-reactive protein* dalam darah dan *Mannan Binding Lectin* yang berperan untuk mengaktifkan komplemen terjadi saat mengalami infeksi akut (Baratawidjaya, 2006 ; Hardiati et al, 2022).

Sel fagosit mononuklear dan polimorfonuklear serta sel NK dan sel mast berperan dalam sistem imun non spesifik selular karena merupakan sel-sel pelawan virus yang independent dari sel T dan tidak memerlukan pengenalan melalui molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Neutrofil sebagai salah satu komponen respon imun non spesifik juga dapat terinfeksi yang menyebabkan peningkatan apoptosis neutrofil. Akibatnya daya tahan tubuh melemah yang antara lain akibat neutropenia. Neutrofil juga sebagai salah satu fagosit polimorfonuklear dengan granula azurofilik yang mengandung enzyme hidrolitik serta substansi bakterisidal seperti defensins dan katelicidin.

Mononuklear fagosit yang berasal dari sel primordial dan beredar di sel darah tepi disebut sebagai monosit. Makrofag di sistem saraf pusat disebut sebagai sel mikroglia, saat berada di sinusoid hepar disebut sel Kupffer, di saluran pernafasan disebut makrofag alveolar dan di tulang disebut sebagai osteoklas (Baratawidjaya, 2006 ; Hardiati et al, 2022).

2. Sistem Imun Spesifik

Sistem imun spesifik mempunyai kemampuan untuk mengenali benda yang dianggap asing. Benda asing yang pertama kali muncul akan segera dikenali dan terjadi sensitisasi sel-sel sistem imun tersebut. Benda asing yang sama, bila terpajan ulang akan dikenal lebih cepat dan kemudian dihancurkan. Respon sistem imun spesifik lebih lambat karena dibutuhkan sensitisasi oleh antigen namun memiliki perlindungan lebih baik terhadap antigen yang sama. Sistem imun ini diperankan oleh Limfosit B dan Limfosit T yang berasal dari sel progenitor limfoid (Baratawidjaya, 2006 ; Hardiati et al, 2022).

Sistem imun spesifik ditandai dengan peningkatan produksi antibodi terhadap sejumlah antigen EBV. Namun antibodi-antibodi tersebut tidak dapat menetralkan atau mengeliminasi EBV secara tuntas. Hal ini terjadi akibat penguasaan EBV terhadap sel-sel B. Pada masa reaktivitas infeksi EBV laten KNF, Imunoglobulin G (IgG) anti *Vascular Cell Adhesion Molecule* (VCAM) yang paling menonjol. Kadar IgA anti VCAM pada KNF mempunyai nilai prediksi perjalanan penyakit,

titer yang tinggi (titer > 1 : 640) dan menetap bisa terjadi 5 tahun mendahului terabanya tumor. Demikian halnya pada pemantauan terapi, menurun jika terapi elektif dan menunjukkan peningkatan maka terdapat rekurensi (Fitria et al, 2020 ; Savitri, 2009).

Kejadian KNF dihubungkan dengan bahan karsinogen dalam makanan yang mengandung bahan penginduksi latensi EBV pada sel epitel menuju pada perkembangan tumor (Fitria et al, 2020 ; Savitri, 2009).

L. INTERLEUKIN-6

IL-6 adalah sitokin mempunyai peran penting pada banyak aktivitas biologis. IL-6 diketahui terlibat dalam proliferasi dan diferensiasi berbagai sel tumor ganas. Ekspresi yang tinggi pada IL-6 maupun reseptornya (IL-6R) juga terbukti mempromosikan migrasi dan invasi dari sel kanker dan meningkatkan ekspresi dari *Matrix Metalloproteinase* (MMP) khususnya MMP-2 dan MMP-9. Peningkatan serum IL-6 memiliki kaitan erat dengan metastasis jauh pada penderita KNF, namun peran IL-6 sendiri dalam modulasi aktivitas migrasi dan invasi sel KNF masih belum diketahui secara jelas (Soehartono et al, 2019).

KNF tidak hanya spesifik secara geografis namun juga secara etnik. Etnik tertentu memiliki kecenderungan untuk menderita KNF. Interaksi multifaktorial diduga berperan sebagai penyebab KNF, salah satunya interaksi dengan IL-6, dimana merupakan suatu glikoprotein yang

menghubungkan antara inflamasi kronis dan stadium tumor, serta berperan sebagai regulator penting terhadap respon imun dan faktor pertumbuhan KNF (Aguinas, 2021).

Di antara mediator inflamasi, beberapa sitokin dan kemokin, seperti *Tumor Necrosis Factor* (TNF), Interleukin-1 (IL-1), IL-6, dan IL-8, merupakan sitokin yang berperan pada tumor genesis. Pada *inflammation-like microenvironment* (pada daerah sekitar tumor), interaksi antara sel T cytotoxic (CTL) dan sel tumor penting dalam pertumbuhan KNF. Interaksi tersebut dapat diperantarai oleh beberapa chemokine atau sitokin (Hardiati et al, 2022 ; Savitri, 2009).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Soehartono et al (2019), menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar IL-6 pada jaringan nasofaring penderita KNF WHO Tipe III, serta jauh lebih rendahnya kadar IL-6 pada jaringan nasofaring penderita KNF WHO Tipe III yang belum bermetastasis jauh dibanding dengan yang sudah bermetastasis jauh. Pada stroma KNF kaya akan sel inflamasi sehingga menjadi sumber sitokin pro-inflamasi yang memengaruhi keselamatan sel dan properti ganas dari sel tersebut. Peningkatan kadar IL-6 juga didapatkan pada serum penderita dengan kanker yang diasosiasikan dengan prognosis yang lebih buruk. Peningkatan kadar IL-6 pada sel tumor menunjukkan peningkatan terjadinya metastasis regional atau metastasis jauh. Hal ini membuktikan fungsi IL-6 dalam memediasi *Epithelial Mesenchymal Transition* (EMT) sel tumor kepala leher dengan potensi metastasisnya. Interleukin-6 juga

terbukti dapat mempromosikan migrasi dan invasi dari sel kanker (Soehartono et al, 2019).

M. INTERLEUKIN-8

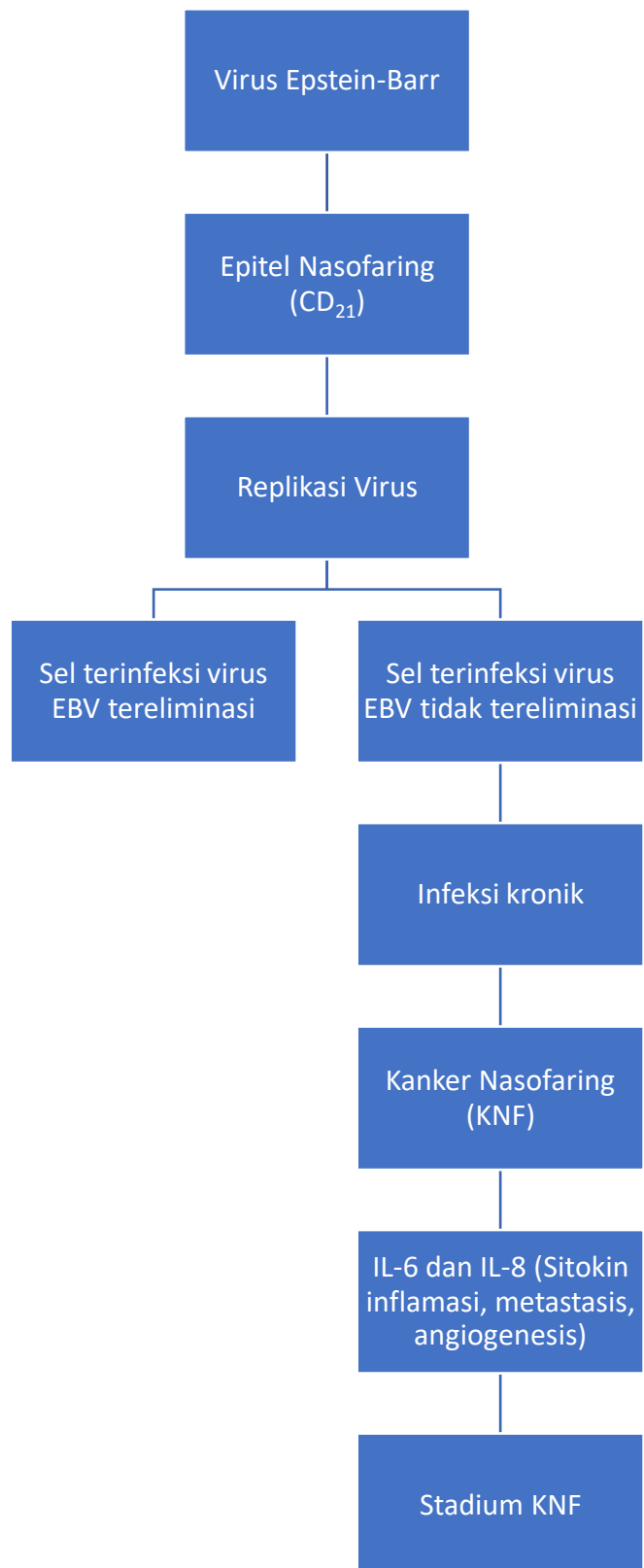
Interleukin-8 adalah kemokin yang berperan penting dalam proses inflamasi, tumorigenesis, angiogenesis, mikrovessel pada tumor, invasi, dan metastasis. Interleukin-8 dihasilkan oleh leukosit, monosit, makrofag, fibroblast, keratinosit, dan sel endotel. Sel endothelial merupakan produser utama IL-8. IL-8 merangsang adhesi endotel, memicu migrasi transendotelial, mengaktivasi netrofil. Selain itu, juga merupakan faktor kemotaktik terhadap sel T sehingga infiltrasi sel T pada jaringan pada KKNF meningkat, walaupun peningkatan infiltrasi sel T tidak berarti kemampuan *killing* sel tumor meningkat. Peningkatan infiltrasi CTL pada jaringan tumor berkaitan dengan prognosis yang buruk, karena peningkatannya tidak sejalan dengan ekspresi granzyme B dan perforin sebagai indikator *killing* tumor. Selain itu IL-8 dapat mengaktifkan jalur angiogenesis (Fitria et al, 2020 ; Hardiati et al, 2022 ; Savitri, 2009).

Apabila IL-8 berikatan dengan reseptornya maka *pathway intracellular* dari IL-8 akan terpacu. *Nuclear Factor Kappa B* (NfKB) salah satu *pathway intracellular* yang unik, selanjutnya teraktivasi jalur independent *TNFR-Associated Factor-2* (TRAF-2) dan jalur dependen *TNFR-Associated Factor-6* (TRAF-6), kemudian diikuti rekrutmen *Interleukin-1 Receptor-Associated-Kinase* (IRAK) yang akhirnya memacu

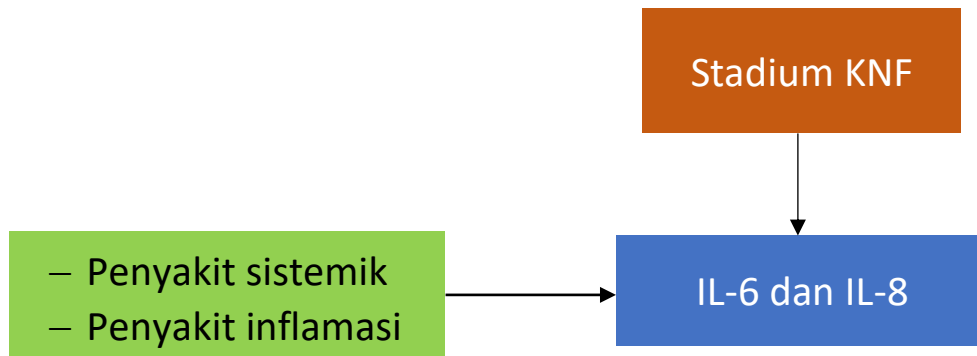
berbagai molekul adhesi seperti *Inter Cellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) dan *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1). Selain itu, IL-8 memacu IKB α fosforilasi diikuti dengan degradasi dan translokasi p65. IL-8 memacu *Vascular Cell Adhesion Molecule* (JNK) dan *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) yang selanjutnya akan memfasilitasi metastasis dan angiogenesis (Fitria et al, 2020 ; Hardiati et al, 2022 ; Savitri, 2009).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Eka Savitri (2009), menunjukkan bahwa kadar IL-8 meningkat 3 kali dibandingkan kontrol, selain itu diperoleh bahwa semakin tinggi stadium KNF, semakin tinggi kadar IL-8. Kemudian dilakukan *follow-up* sebelum dan setelah terapi, menunjukkan hasil kadar IL-8 mengalami penurunan yang sangat signifikan, dengan nilai rerata kadar IL-8 sebelum terapi yaitu 7.77 dan setelah terapi yaitu 4.25 (Savitri, 2009).

N. KERANGKA TEORI



O. KERANGKA KONSEP



Keterangan :

-  Variabel bebas
-  Variabel terikat
-  Variabel perancu