

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Karsinoma nasofaring adalah tumor ganas yang berasal dari sel epitel nasofaring merupakan karsinoma sel skuamous (SCC). Tumor ini bermula dari dinding lateral nasofaring (fossa Rosenmuller) yang terletak di medial osteum tuba Eustachii dan dapat menyebar kedalam atau keluar nasofaring menuju dinding lateral, posterosuperior, dasar tengkorak, palatum, kavum nasi, dan orofaring serta metastasis ke kelenjar limfe leher (Chen y, et al 2019)

Insidensi di Makassar provinsi Sulawesi Selatan, dilaporkan pada Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2004 sampai dengan Juni 2007 didapatkan 33% dari keganasan di bagian telinga, hidung dan tenggorok. (Punagi, 2013) Sedangkan selama periode 8 tahun (2011-2019) ditemukan 280 kasus KNF dengan perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 2:1, dimana didapatkan 188 kasus pada laki-laki (67%) dan 92 kasus pada perempuan (33%). (Bachri & Djufri, 2020) . 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).

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang jarang terjadi pada sebagian besar wilayah di dunia, tetapi menjadi endemik di beberapa populasi. Pada tahun 2002, terdapat 80.000 kasus KNF didiagnosis di seluruh dunia dengan perkiraan jumlah kematian melebihi 50.000 penduduk, hal ini menjadikan KNF sebagai urutan ke- 23 dalam kasus keganasan baru yang paling umum di dunia. Lima negara dengan

insiden KNF tertinggi dan kasus kematian terbanyak di dunia adalah Cina, Indonesia, Vietnam, India dan Malaysia (Salehiniya, 2018)

Karsinoma nasofaring berdasarkan lokasi anatominya relatif tidak dapat diakses dengan reseksi bedah kuratif, umumnya dikelola dengan pengobatan non- bedah. Selain itu, tumor ini sangat responsif terhadap radioterapi dan kemoterapi. Dengan demikian kombinasi kemoterapi dan radioterapi tetap menjadi pilihan pengobatan definitif awal (Shah et al, 2020).

Beberapa regimen kemoterapi antara lain adalah Cisplatin, Carboplatin, 5- Fluorouracil , Methotrexate, Paclitaxel dan Docetaxel. Obat kemoterapi yang paling banyak digunakan adalah golongan platinum dan lebih efektif apabila digunakan secara kombinasi. Obat kemoterapi golongan platinum, seperti Cisplatin dan Carboplatin, adalah regimen terapeutik yang efektif untuk KNF. (Apriliana, et al., 2019)

Cispatin adalah senyawa platinum pertama yang disetujui oleh FDA untuk pengobatan kanker pada tahun 1978, dengan nama cisplatin sejak saat itu, telah digunakan sebagai agen kemoterapi dalam berbagai jenis kanker, termasuk kandung kemih, payudara, serviks, esofagus, kepala dan leher, ovarium, prostat, sel kecil dan non-sel kecil paru-paru, perut, kanker testis, limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin, melanoma, mesothelioma, multiple myeloma, neuroblastoma, sarkoma, medulloblastoma, dan osteosarkoma.(Qi L, Luo Q et,al 2019:Dasari et al 2014)

Nefrotoksisitas adalah efek samping utama dari pemberian cisplatin. Secara klinis,risiko nefrotoksisitas pada pasien yang memakai cisplatin adalah antara 20% dan 35% dan menyebabkan kematian pada pasien gagal ginjal akut (GgGa). Cisplatin memediasi nefrotoksisitas melalui sejumlah mekanisme sitotoksik yang berbeda. Selain kerusakan DNA, cisplatin juga menyebabkan disfungsi organel sitoplasma, khususnya padaretikulum endoplasma dan mitokondria, mengaktifkan jalur apoptosis,dan menyebabkan kerusakan sel melalui stres oksidatif dan peradangan(Gonzales,et al 1977: Ridzuan NRA, et,al 2019).

N-Asetilsistein merupakan suatu senyawa yang mengandung tiol

dengan efek antioksidan dan anti inflamasi. Efek antioksidan N-Asetilsistein dapat terjadi secara langsung melalui interaksi dengan ROS elektrofilik maupun sebagai prekursor glutathione, suatu antioksidan yang dapat melindungi sel dari stres oksidatif (DeBacker et al., 2013).

Stres oksidatif terjadi ketika produksi ROS berlebihan melebihi kapasitas metabolisme dari sistem pertahanan antioksidan, sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan ginjal. Terapi N-Asetilsistein akan menghambat ekspresi dan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD, katalase dan glutathione peroksidase. Dengan demikian, suplemen NAC dapat mengurangi efek nefrotoksik pada ginjal, melalui penurunan ekspresi caspase-1 dan derajat kerusakan ginjal. (DeBacker et al., 2013)

N-Asetilsistein merupakan antioksidan yang paling sering digunakan (>76.000 hasil pencarian di Google Scholar untuk "antioksidan dan NAC. Efektivitas kemoprotektif NAC telah dilaporkan untuk berbagai model penyakit, xenobiotik, dan kondisi pemicu stres sel lainnya, yang umumnya dianggap sebagai bukti keterlibatan kausal (ROS)Reactive Oxygen Spesies. Namun, kontribusi langsung NAC dan tiol kecil lainnya terhadap inaktivasi ROS primer utama, H_2O_2 dan $O_2^{\bullet-}$, sangat kecil, yang didominasi oleh proses enzimatik yang sangat efektif. (Aldini et al, 2018)

N-Asetilsistein merupakan varian dari asam amino L-sistein dan diubah dalam tubuh menjadi metabolit yang mampu menstimulasi sintesis Glutathione (GSH), menginduksi detoksifikasi, dan bertindak secara langsung mengurangi radikal bebas. NAC telah digunakan secara klinis selama lebih dari 30 tahun dan bekerja secara primer sebagai mukolitik dan memiliki efektivitas tambahan sebagai pengurangan GSH atau stres oksidatif (Cerdeira M, and Pluth M, 2018).

Berdasarkan pemaparan diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas N-Asetilsistein sebagai anti oksidan dan antinefrotoksik pada pasien karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi regimen cisplatin yang dilakukan di Makassar. Studi kami mungkin memberikan strategi baru untuk terapi KNF.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah N-Asetilsistein mempunyai efektivitas sebagai antioksidan dan antinefrotoxic pada pasien karsinoma nasofaring dengan kemoterapi cisplatin.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk menilai efektivitas N- Asetilsistein sebagai antioksidan dan antinefrotoxic pada pasien karsinoma nasofaring yang mendapat kemoterapi cisplatin

2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar ureum creatinin pada pasien karsinoma nasofaring yang belum kemoterapi cisplatin
- b. Mengukur kadar ureum creatinin pada pasien karsinoma nasofaring yang telah mendapatkan kemoterapi cisplatin
- c. Membandingkan kadar ureum creatinin pada pasien karsinoma nasofaring yang sudah mendapatkan terapi N-Asetilsistein atau belum mendapatkan N-Asetilsistein setelah kemoterapi cisplatin
- d. Menentukan efektivitas N-Asetilsistein sebagai antioksidan dan antinefrotoxic pada pasien karsinoma nasofaring yang mendapat kemoterapi cisplatin.

D. Hipotesis

Pemberian N-Asetilsistein dapat memperbaiki Fungsi ginjal pada pasien karsinoma nasofaring

E. Manfaat Penelitian

1. Dari segi ilmiah :

Menjadi rujukan penelitian lebih lanjut mengenai pengobatan gangguan angguan Fungsi ginjal akibat kemoterapi.

2. Dari Segi Klinis :

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan penjelasan mengenai efek klinis N-Asetilsistein sebagai antioksidan dan anti nefrotoxic dalam penanganan pasien yang mendapatkan kemoterapi

regimen cisplatin

BAB II

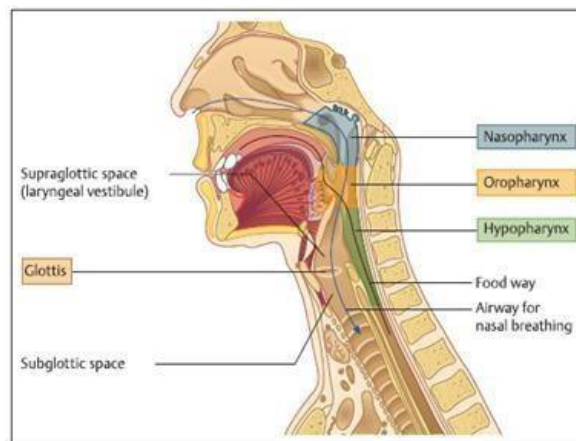
TINJAUAN PUSTAKA

A. Karsinoma Nasofaring

1. Anatomi dan Defenisi

A. Anatomi

Nasofaring adalah bagian faring tertinggi yang terdapat dari dasar tulang tengkorak sampai garis horizontal imajiner setinggi velum . Struktur ini terhubung dengan cavum nasi melalui choanae dan dengan telinga tengah melalui lubang tuba eustachius. Nasofaring dibatasi secara superior oleh dasar sinus sphenoid dan atap faring. Juga di daerah ini ada tonsil faring yang merupakan bagian dari cincin tonsil (lihat di bawah). Medial ke lubang tuba eustachius, tulang rawan tuba membentuk bibir yang menonjol yang disebut torus tubarius. Cekungan di belakangnya disebut resesus faring (fossa Rosenmuller). Nasofaring dibatasi pada posterior oleh vertebra cervical pertama dengan fasia cervical prevertebral di atasnya dan otot-otot prevertebral.



Gambar 2.1 Anatomi Faring

Vaskularisasi nasofaring berasal dari arteria pharyngeal ascendens, arteria maksilaris, arteria pterygoid, serta arteria sfenopalatina, yang semuanya merupakan cabang arteri karotis eksterna. Nasofaring mendapat persyarafan dari cabang saraf Glossofaringeus (N IX), syaraf

Vagus (N X) dan saraf simpatis maksilaris cabang saraf Trigeminus (N V). (Probst, R.et.al 2018)

B. Definisi Kanker Nasofaring

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang berasal dari epitel mukosa atau jaringan limfoepitelial nasofaring terutama pada fosa Rosenmuller yang terletak di bagian belakang atas torus tubarius (Putri, et al., 2017) KNF sering tumbuh di dinding lateral nasofaring, yaitu Fossa Rosenmuller yang merupakan daerah transisional dimana epitel kuboid berubah menjadi epitel skuamosa. Kemudian KNF dapat menyebar ke sisi dinding lateral lain, posterosuperior, dasar tengkorak, palatum, hidung, dan orofaring (Shah et al, 2020).

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) karsinoma nasofaring didefinisikan sebagai karsinoma yang timbul di mukosa nasofaring yang diperiksa dengan mikroskop dan bukti ultrastruktural dari diferensiasi skuamosa. Berdasarkan klasifikasi histologis karsinoma nasofaring WHO saat ini, ada tiga jenis histomorfologi yaitu keratinizing carcinoma, non-keratinizing differentiated carcinoma dan non-keratinizing undifferentiated carcinoma. (Chen, Y et,al 2019)

2. Epidemiologi

Kejadian KNF sangat bervariasi di seluruh dunia. KNF menduduki urutan ke-5 di Indonesia di antara semua penyakit kanker setelah kanker rahim, payudara, dan kulit. Terdapat predileksi geografis dan etnis dalam distribusi penyakit, dengan 71 % dari kasus baru terkonsentrasi di Asia. Ada 15 sampai 30 per 100.000 kasus baru setiap tahunnya di Hong Kong, sedangkan di Amerika Serikat hanya 1 per 100.000 penduduk (Argirion, 2019).

Terdapat 10 peringkat tertinggi keganasan secara umum menurut jenis kelamin karsinoma nasofaring berada pada peringkat ke-6 dengan total kasus laki-laki 10,5/100.000 penduduk, perempuan 2,9/100.000 penduduk (GLOBOCAN, 2018).

SIRS Wahidin Sudirohusodo (2018) angka kejadian kunjungan

sebanyak 48 kasus. SIRS Pelamonia (2018) angka kejadian 15 kasus pasien baru Karsinoma Nasofaring, selama periode 9 tahun (2011-2019) ditemukan 280 (47,98%) kasus KNF dari tumor ganas kepala dan leher dengan perbandingan antara laki-laki dan wanita adalah 2,04 :1. Data dari distribusi usia menunjukkan bahwa penderita KNF laki-laki terbanyak di usia 40-50 tahun, sedangkan pada perempuan terbanyak pada usia 40-45 tahun (Registrasi Kanker Nasional, 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).

3. Etiologi

A. 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).

Epstein Barr Virus (EBV) mempunyai peranan dalam karsinogenesis KNF, sebab genome EBV sering ditemukan dalam spesimen biopsi KNF (Pieter,N.A.L, 2013) EBV dapat ditemukan dimana-mana ditubuh manusia, sehingga tidak mungkin EBV hanya satu-satunya sebagai penyebab KNF. Faktor kebiasaan mengkonsumsi makanan terutama ikan asin yang mengandung nitrosamin dan bahan pengawet seperti formalin, merupakan mediator penting dan dapat menjadi “*alkylating Agent*” yang diketahui dapat menginduksi terjadinya karsinoma sel squamosa, adenokarsinoma dan tumor lain di kavum nasi dan sinus paranasal atau daerah nasofaring (Pieter,N.A.L, 2013).

B. Faktor Genetik

Etnis pada karsinoma nasofaring yang berbeda menunjukkan kontribusi penting dari kerentanan genetik terhadap patogenesis karsinoma nasofaring. Seperti yang dinyatakan sebelumnya, kejadian karsinoma nasofaring adalah 20-50 kali lipat lebih tinggi di Cina Selatan dibandingkan dengan populasi di negara-negara barat. Khususnya, generasi kedua dan ketiga dari Cina selatan yang bermigrasi ke daerah dengan insiden rendah di Amerika Serikat tetap saja masih memiliki risiko lebih tinggi terjadi karsinoma nasofaring dari populasi penduduk meskipun terjadi asimilasi budaya. Pengelompokan familial karsinoma nasofaring telah banyak diamati pada kedua populasi Cina, dan populasi non-Cina melalui penelitian kohort. Risiko familial karsinoma nasofaring adalah salah satu yang tertinggi dari segala keganasan. Karakteristik penting dari kanker karena keturunan adalah onset usia dini karsinoma nasofaring. Beberapa analisis keterkaitan studi menemukan kerentanan hubungan human leukocyte antigen (HLA) dengan perkembangan karsinoma nasofaring. Sebagian besar penelitian dilakukan di antara penduduk Cina menunjukkan suatu peningkatan risiko karsinoma nasofaring untuk individu dengan HLA-A2. Sebuah studi terbaru mendeteksi hubungan yang konsisten antar karsinoma nasofaring dan subtipe HLA-A2 Cina yang lazim (HLA-A *0207), tetapi bukan subtipe Kaukasia yang lazim (HLA-A

*0201).(Amanah.N 2020).

C. Faktor lingkungan

Pada banyak penelitian dikatakan bahwa merokok berhubungan dengan terjadinya karsinoma nasofaring. Merokok dapat meningkatkan serum anti- Epstein-Barr Virus. Serum anti-Epstein-Barr Virus merupakan penanda tumor yang digunakan untuk menilai adanya proses keganasan pada nasofaring, anti- Epstein-Barr Virus ini terbagi dua yaitu serum antiEpstein-Barr Virus viral capsid antigen immunoglobulin A dan antiEpstein-Barr Virus DNase. Peningkatan marker anti- Epstein-Barr Virus positif dapat dimiliki pada orang- orang yang memiliki kebiasaan merokok aktif selama lebih dari 20 tahun(Amanah N ,2020).

Di Amerika pada sebuah penelitian bahwa dua pertiga kanker nasofaring WHO tipe 1 disebabkan oleh asap rokok tetapi kanker nasofaring WHO tipe 2 dan 3 tidak berhubungan dengan asap rokok. Asap rokok mengandung sekitar 4000 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 hingga 4 kali lebih tinggi dibandingkan yang bukan perokok. Apabila seorang perokok aktif dengan konsumsi rokok mencapai lebih dari 30 bungkus dalam setahun dapat meningkatkan kejadian karsinoma nasofaring dibandingkan dengan perokok aktif yang menghabiskan kurang dari 30 bungkus dalam setahun (Amanah N,2020)

4. Gejala Klinis

Pasien dapat mengeluhkan berbagai macam gejala tergantung dari keterlibatan area dari penyakit ini seperti gejala nasofaring, gejala telinga, gejala mata dan saraf, serta metastasis atau gejala di leher. Gejala nasofaring dapat berupa obstruksi nasal, epistaksis, post nasal drips akibat denasalalisasi suara dan gangguan penghidu. Gejala ini bergantung pada ukuran pertumbuhan dan keterlibatan local(Shah,AB et,al 2024:Soetdijpto et,al 2012)

Gangguan pada telinga merupakan gejala dini yang timbul karena tempat asal tumor dekat dengan muara tuba eustachius (fossa Rosen-

muller). Gejala pada telinga dapat berupa rasa tidak nyaman pada telinga, rasa penuh, tinnitus, dan conductive hearing loss. Tidak jarang pasien dengan gangguan pendengaran ini baru kemudian disadari bahwa penyebabnya adalah karsinoma nasofaring. Sebagian dari pasien karsinoma nasofaring memiliki beberapa bentuk gejala pada telinga disebabkan oleh pertumbuhan massa yang menghambat aliran pada tuba eustachius(Shah,AB et,al 2024:Soetdijpto et,al 2012))

5. Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis sistematis, pemeriksaan fisis THT, *distress screening*, pemeriksaan nasopharyngoscopy, radiologi yang meliputi foto polos, CT-Scan nasofaring axial reformat coronal dan atau MRI untuk melihat massa tumor, sedang untuk melihat adanya metastasis jauh, dapat diketahui melalui pemeriksaan foto toraks, *bone survey*, USG abdomen dan PET Scan (NCCN, 2020).

Pemeriksaan patologi dapat berupa pemeriksaan sitologi; biopsi sikatan (*brush*) atau histopatologi dengan melakukan biopsi nasofaring dengan atau tanpa bantuan endoskop. Pemeriksaan serologis yaitu dengan mendeteksi antibodi yang dihasilkan oleh EBV , pemeriksaan lain meliputi pemeriksaan fungsi bicara dan menelan, pemeriksaan keadaan nutrisi pasien, pemeriksaan gigi, mata, dan tes hormonal (NCCN, 2020).

6. Histopatologi

Klasifikasi gambaran histopatologi yang direkomendasikan menurut WHO pada karsinoma nasofaring terdiri dari 3 kategori yaitu

- a. Karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi / *Keratinizing Squamous Cell Carcinoma* (WHO tipe I).

Tipe ini mempunyai sifat pertumbuhan yang jelas pada permukaan mukosa nasofaring. Sel kanker dapat berdiferensiasi baik sampai sedang dan menghasilkan relatif cukup banyak bahan keratin baik di dalam sitoplasma maupun di luar sel. Sebanyak 25% KNF merupakan karsinoma tipe I di Amerika Serikat, namun hanya 1-2% di populasi endemik (Lin *et al*, 2016).

- b. Karsinoma sel skuamosa non keratinisasi / Non Keratinizing Carcinoma (WHO tipe II)

Tipe ini dibagi lagi menjadi berdiferensiasi dan tidak berdiferensiasi. Tipe berdiferensiasi ini menunjukkan diferensiasi sedang dan sebagian lainnya dengan sel yang lebih kearah diferensiasi baik. Sel-sel ganas tersusun *stratified* atau berimpitan menyerupai gambaran pada karsinoma sel transisional, sedangkan tipe tidak berdiferensiasi ini mempunyai gambaran patologi yang sangat heterogen, sel ganas berbentuk *syncytial* dengan batas sel yang tidak jelas.

- c. Basaloid squamous cell carcinoma(Basaloid Squamous Cell Carcinoma) WHO tipe III

Merupakan tipe histologis KNF yang jarang didapatkan. Tipe histologis KNF WHO tipe II dan WHO tipe III memiliki kecenderungan untuk metastasis lebih tinggi daripada WHO tipe I. Di sisi lain, WHO tipe II dan WHO tipe III memiliki derajat radiosensitivitas lebih tinggi sehingga mempunyai prognosis yang lebih baik (Sharif,2020)

7. Penentuan Stadium

Setelah diagnosis pasti ditegakkan, stadium perlu ditentukan - dengan menggunakan sistem TNM. Penentuan stadium dilakukan berdasarkan atas kesepakatan antara UICC (*Union for International Cancer Control*) dan AJCC (*American Joint Committee On Cancer*) pada tahun 2018. Penentuan stadium merupakan suatu penilaian yang mampu mendeskripsikan seberapa jauh kanker telah menyebar. Hal-hal yang menjadi pertimbangan dalam staging adalah ukuran tumor/lesi primer, seberapa dalam penetrasi tumor tersebut, invasi terhadap organ sekitarnya, luas penyebaran ke kelenjar getah bening regional, serta organ yang berada jauh dari tumor primer yang ikut terkena kanker (apabila ada). Setelah diagnosis pasti ditegakkan, stadium perlu ditentukan dengan menggunakan sistem TNM.

Untuk KNF pembagian TNM sebagai berikut, berdasarkan *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2018* :

Tabel 1. Pembagian TNM berdasarkan American Joint Committee

on Cancer (AJCC, 2018) Tumor primer (T)

T1	tumor terbatas di nasofaring atau meluas ke orofaring
T2	tumor dengan perluasan ke daerah parafaring dan atau infiltrasi pterygoid medial, pterygoid lateral dan atau otot prevertebralis
T3	tumor melibatkan struktur tulang dasar tengkorak, struktur pterygoid dan/atau sinus paranasal
T4	tumor dengan perluasan intrakranial dan/atau terlibatnya saraf kranial, hipofaring, orbita, atau perluasan ke fossa infratemporal/ ruang masticator dan atau infiltrasi diluar permukaan lateral otot pterygoid lateral

KGB Regional (N)

N1	metastase kelenjar getah bening leher unilateral dengan diameter terbesar 6 cm atau kurang, di atas batas caudal kartilago krikoid, dan/atau unilateral atau bilateral kelenjar getah bening retrofaring dengan diameter terbesar 6 cm atau kurang
N2	metastase kelenjar getah bening bilateral dengan diameter 6 cm atau kurang, di atas batas bawah kartilago krikoid
N3	diameter terbesar lebih dari 6 cm, metastase kelenjar getah bening unilateral atau bilateral diatas batas bawah kartilago krikoid

Metastasis jauh (M)

M0	tidak ada metastase jauh
M1	ada metastase jauh

Berdasarkan TNM tersebut di atas, stadium penyakit dapat ditentukan:

STADIUM	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Stadium III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadium IV A	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	Setiap T	N3	M0
Stadium IV B	Setiap T	Setiap N	M1

Stadium I dan II merupakan stadium awal dari KNF, sedangkan stadium III dan IV merupakan stadium lanjut dari KNF.

8. Penatalaksanaan

Karsinoma nasofaring berdasarkan lokasi anatominya relatif tidak dapat diakses dengan reseksi bedah kuratif, umumnya dikelola dengan pengobatan non-bedah. Selain itu, tumor ini sangat responsif terhadap radioterapi dan kemoterapi. Dengan demikian kombinasi kemoterapi dan radioterapi tetap menjadi pilihan pengobatan definitif awal (Shah et al, 2020).

Pilihan terapi awal KNF terutama didasarkan pada stadium kanker. Pada stadium T1N0M0 dapat diberikan pemberian radioterapi, dosis yang diberikan sebesar 66- 70 Gy dan 56 Gy, pemberian radiasi dosis tinggi maupun dosis rendah bila didapatkan sel kanker pada

kelenjar getah bening.

Pada stadium T1N1-3; T2-4, N0-3, M0 pilihan terapi meliputi uji klinis dimana diperlukan lebih banyak penelitian untuk mempelajari pengobatan mana yang terbaik, kemoradioterapi konkuren diikuti kemoterapi adjuvant atau kemoterapi induksi diikuti dengan kemoradioterapi sistemik ataupun kemoradioterapi konkuren tanpa kemoterapi adjuvant. Cisplatin adalah obat yang paling sering digunakan dengan terapi radiasi. Kemoradioterapi mencapai hasil yang lebih memuaskan dibandingkan dengan hanya memberikan terapi radioterapi saja. Pada stadium T1-4, N0-3, M1 pilihan pengobatan meliputi kemoterapi kombinasi yang diikuti dengan radioterapi atau kemoterapi konkuren dan adjuvant. Untuk kanker metastasis jauh, terapi sistemik adalah pengobatan yang umum. Cisplatin atau carboplatin merupakan regimen yang biasa diberikan. Regimen berikut dapat menjadi pilihan (NCCN,2020):

Tabel 2. Pilihan regimen kemoterapi menurut NCCN 2020

Kemoterapi induksi dan kemoradiasi: Doxitaxel, cisplatin dan 5-FU Cisplatin dan 5-FU Cisplatin, epirubicin, dan paclitaxel Doxitaxel dan cisplatin Regimen kemoradiasi: Cisplatin atau carboplatin sering digunakan setelah pemberian kemoterapi induksi
Kemoradiasi dan kemoterapi adjuvant: Regimen kemoradiasi : cisplatin Regimen adjuvant : cisplatin dan 5-FU ataupun carboplatin dan 5-FU

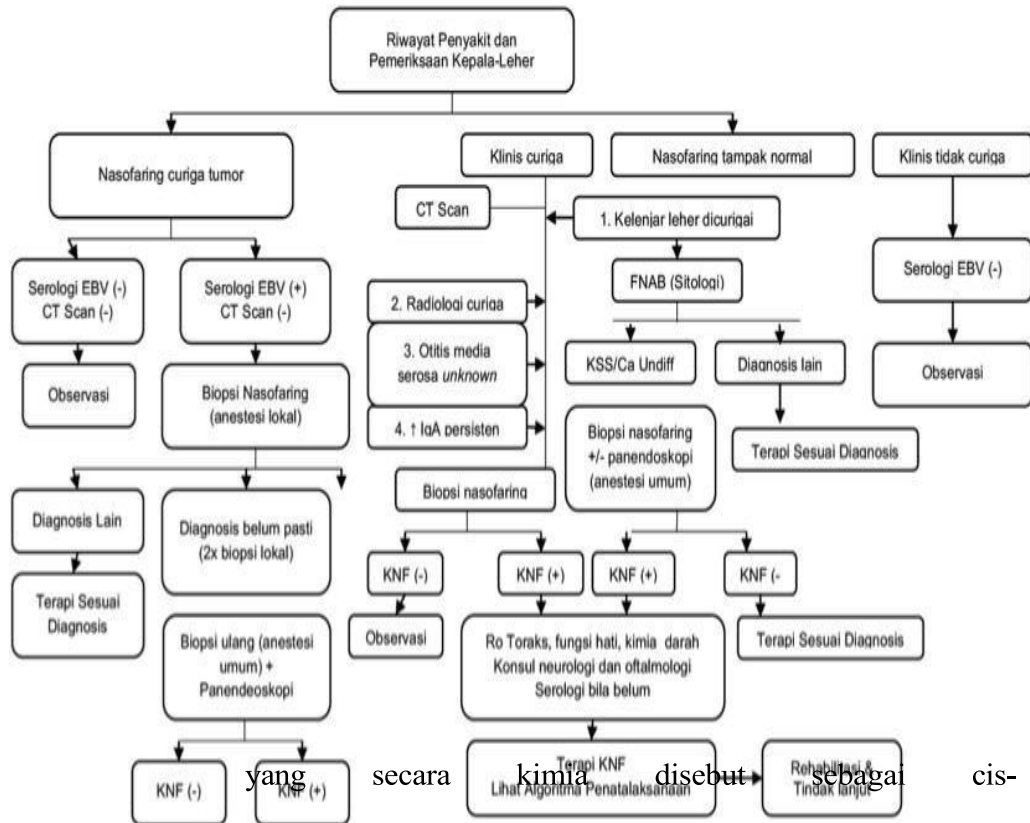
Terapi radiasi dan pembedahan mungkin bukan pilihan pengobatan. Ini sering terjadi pada kanker dengan metastasis. Sebaliknya, terapi sistemik dapat digunakan. Jenis terapi sistemik meliputi kemoterapi, terapi target, dan imunoterapi (NCCN,2020)

Regimen lini pertama meliputi, regimen kombinasi seperti cisplatin dan gemcitabin, cisplatin dan 5-FU, (cisplatin atau carboplatin) dan docetaxel, (cisplatin atau carboplatin) dan paclitaxel, carboplatin dan cetuximab. Regimen tunggal meliputi cisplatin, carboplatin, paclitaxel, docetaxel, 5-FU, methotrexate, gemitabine, dan capecitabine. *Second-lineregimens* meliputi nivolumab untuk kasus rekuren atau kasus metastasis *non keratinizing cancer*, pembrolizumab untuk kasus rekuren atau metastasis dengan PD-L1 positif (NCCN,2020)

Diseksi leher dapat dilakukan apabila pada penilaian klinis tidak ditemukan adanya tanda kanker akan tetapi pada CT atau MRI menunjukkan tanda-tanda kanker akan tetapi sebelumnya dilakukan FDG-PET (NCCN,2020)

Setelah dilakukan terapi pada KNF, perawatan selanjutnya yang penting untuk dilakukan adalah *follow-up* yang meliputi pencitraan berupa CT atau MRI serta pemeriksaan Epstein- Barr virus pada tahun pertama setelah terapi yakni setiap 1 sampai dengan 3 bulan, tahun ke-dua setelah terapi yakni setiap 2 sampai dengan 6 bulan, tahun ke-tiga sampai ke-lima setelah terapi yakni setiap 4 sampai dengan 8 bulan, tahun ke-enam setiap 12 bulan (NCCN, 2020).

Tabel 3. Diagnosis dan tatalaksana karsinoma nasofaring
(Kemenkes RI,2015)



A.Cisplatin

Cisplatin, diamminedichloroplatinum (CDDP), pertama kali disintesis oleh M. Peyrone pada

Tahun 1844. Komunitas ilmiah sebagian besar mengabaikan senyawa ini hingga tahun 1965, ketika Rosenberg menemukan bahwa produk elektrolit dari elektroda platinum dapat menghambat pembelahan sel *Escherichia coli*. Senyawa ini kemudian diidentifikasi sebagai CDDP. Cisplatin adalah senyawa platinum pertama yang disetujui oleh FDA untuk pengobatan kanker pada tahun 1978, dengan nama cisplatin sejak saat itu, telah digunakan sebagai agen kemoterapi dalam berbagai jenis kanker, termasuk kandung kemih, payudara, serviks, esofagus, kepala dan leher, ovarium, prostat, sel kecil dan non-sel kecil paru-paru, perut, kanker testis, limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin, melanoma, mesothelioma, multiple myeloma, neuroblastoma, sarkoma, medulloblastoma, dan osteosarkoma. (Qi L, Luo Q et, al 2019; Dasari et al 2014).

Efek samping lain dari Cisplatin yang perlu di perhatikan adalah efek samping nefrotoksiknya. Sindroma lisis tumor (SLT) merupakan salah satu komplikasi paling sering pada terapi kanker, terjadi karena penghancuran sel tumor secara cepat setelah dimulainya terapi antikanker, terutama setelah kemoterapi sitotoksik. SLT sebagai sekumpulan kelainan metabolik akibat nekrosis sel-sel tumor atau apoptosis fulminan yang timbul pada penderita kanker baik yang terjadi secara spontan maupun sesudah pemberian terapi antikanker. (Liansyah, 2019)

Gambaran klinis pada sindroma lisis tumor adalah manifestasi dari empat gangguan utama abnormalitas metabolik yaitu hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemia, dan hiperurisemia. Gejala yang muncul menggambarkan keparahan dari abnormalitas tersebut. Sindroma lisis tumor bisa bermanifestasi secara klinis bila kadar kreatinin serum meningkat 5 sampai 10 kali lipat diatas batas atas nilai normal. Sindroma lisis tumor klinis (Clinically tumor lysis syndrome) dapat menyebabkan aritmia jantung, kejang-kejang dan kematian mendadak. (Liansyah , 2019)

Langkah awal pencegahan SLT adalah mengenali faktor risiko dan pemantauan ketat hasil pemeriksaan laboratorium serta klinis. Pasien dengan risiko tinggi cenderung mengalami asidosis laktat akibat nekrosis masif sel tumor. Karena asidosis menghambat ekskresi asam urat, pengenalan gejala dan koreksi asidosis yang cepat dan tepat dapat mencegah atau memperbaiki nefropati asam urat. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), radiokontras iodine, dan agen terapeutik nefrotoksin lain harus dihindari untuk mencegah risiko gagal ginjal akut. (Alakel N et al., 2017 ; Jones GC et al., 2015)

Cairan kristaloid intravena direkomendasikan pada semua pasien dan esensial pada penyakit risiko tinggi SLT. Ekspansi volume membantu tercapainya volume intravaskular dan aliran darah ginjal yang adekuat. Hal ini mempertahankan filtrasi normal glomerulus untuk ekskresi asam urat, kalium, dan fosfat, serta menunda kebutuhan terapi pengganti ginjal. Cairan intravena diberikan sampai 3 L dengan target produksi urin 2

mL/kg/jam. Diuretik mungkin dibutuhkan bila terjadi kelebihan cairan akan tetapi tidak rutin digunakan. (Alakel N et al., 2017)

Patofisiologi dari gagal ginjal akut yang diinduksi oleh cisplatin melibatkan 4 mekanisme utama yakni cedera tubulus proksimal, stres oksidatif, inflamasi, dan cedera vaskular di ginjal. Cedera tubular proksimal melibatkan beberapa mekanisme yang berbeda termasuk apoptosis, autofagi, disregulasi protein sel siklus, aktivasi jalur signaling mitogen activated protein kinase (MAPK), toksisitas langsung ke sel epitel tubular ginjal, kerusakan DNA, dan disfungsi mitokondria. akibat langsung yang terjadi sebagai konsekuensi dari cedera pada tubulus tersebut adalah ketidakseimbangan dari reactive oxygen species (ROS) dengan superoxide dismutase (SOD). Stres oksidatif diregulasi oleh keseimbangan antara reactive oxygen species (ROS) dengan sistem antioksidan yang meliputi SOD, katalase, glutathione peroxidase, thioredoxin dan vitamin. Meningkatnya ROS dan diikuti rendahnya kadar SOD akan menyebabkan terjadinya kerusakan terhadap protein, lemak dan DNA. Ketidakseimbangan ini nantinya akan mencetuskan terjadinya stres oksidatif yang akan memulai rangkaian proses inflamasi pada parenkim ginjal sehingga akhirnya ginjal akan jatuh pada keadaan gagal ginjal akut (Liu et al 2018)

B. Antioksidan dan Antinefrotoxic N-Asetilsistein

N-Asetilsistein merupakan varian dari asam amino L-sistein dan diubah dalam tubuh menjadi metabolit yang mampu menstimulasi sintesis Glutathione (GSH), menginduksi detoksifikasi, dan bertindak secara langsung mengurangi radikal bebas. N-Asetilsistein telah digunakan secara klinis selama lebih dari 30 tahun dan bekerja secara primer sebagai mukolitik dan memiliki efektivitas tambahan sebagai pengurangan GSH atau stres oksidatif (Cerdeira M, and Pluth M, 2018). N-Asetilsistein memiliki efek antioksidan baik secara langsung maupun tidak langsung melalui fungsinya sebagai prekursor antioksidan GSH. N-asetilsistein dimetabolisme oleh tubuh dengan cepat menjadi sistein yang merupakan prekursor sintesis GSH intraseluler, sehingga kebutuhan GSH intraseluler

dapat dipenuhi oleh N-Asetilsistein. Selain itu N-Asetilsistein juga dapat menurunkan sekresi mukosa sehingga dapat memperbaiki transpor mukosilia serta menghambat pertumbuhan biofilm. (Salamon, et al, 2019)

N-Asetilsistein merupakan suatu senyawa yang mengandung tiol dengan efek antioksidan dan anti inflamasi. Efek antioksidan N-Asetilsistein dapat terjadi secara langsung melalui interaksi dengan ROS elektrofilik maupun sebagai prekursor glutathione, suatu antioksidan yang dapat melindungi sel dari stres oksidatif (DeBacker et al., 2013).

Stres oksidatif terjadi ketika produksi ROS berlebihan melebihi kapasitas metabolisme dari sistem pertahanan antioksidan, sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan ginjal. Terapi N-Asetilsistein akan menghambat ekspresi dan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD, katalase dan glutathione peroksidase. Dengan demikian, suplemen NAC dapat mengurangi efek nefrotoksik pada ginjal, melalui penurunan ekspresi caspase-1 dan derajat kerusakan ginjal. (DeBacker et al., 2013)

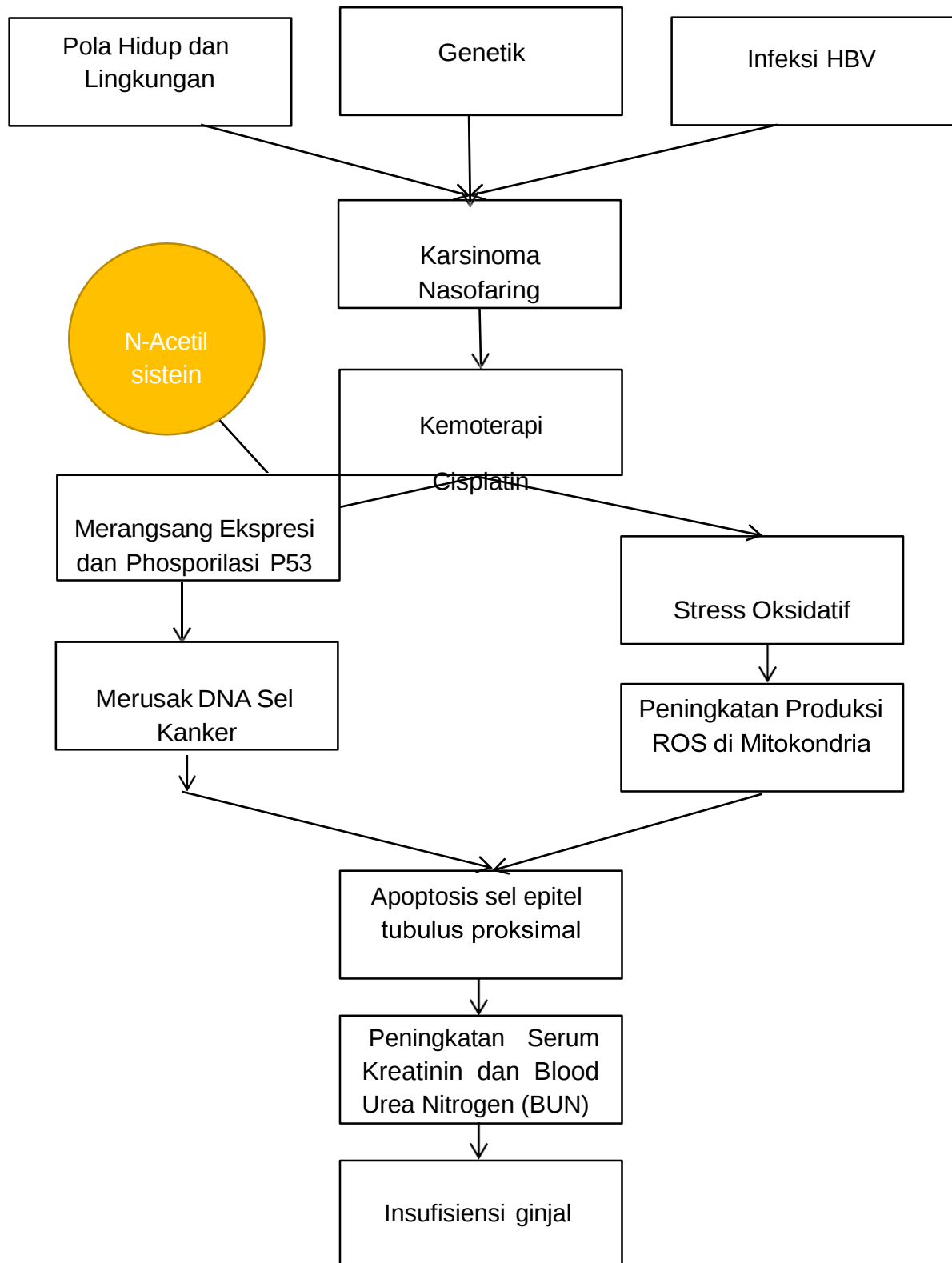
N-Asetilsistein telah terbukti memiliki efek nefroprotektif dalam berbagai studi in vivo ketika digunakan sebagai pengobatan bersamaan setelah menerima terapi cisplatin, bertindak sebagai kemoprotektif, tanpa mempengaruhi kemanjuran antitumor platinum, menurunkan secara signifikan ($p = 0,001$) kadar BUN dan kreatinin, mencapai perbaikan signifikan ($p = 0,001$) dalam hasil studi histologis perdarahan, nekrosis dan kerusakan sel tubulus, meningkatkan secara signifikan ($p \leq 0,05$) penanda stres nefritik oksidatif dan inflamasi, mengurangi kadar LPO, dan secara signifikan ($p < 0,05$) meningkatkan kapasitas antioksidan total (TAC) dan aktivitas antioksidan enzimatis (Sancho-Martínez SM, et al 2018)

Dickey D T et al menunjukkan bahwa tingkat perlindungan terhadap nefrotoksitas yang diinduksi cisplatin bergantung pada rute pemberian NAC, dan hanya rute intravena yang efektif. Sampel serum yang diambil 15 menit pada penelitian, setelah pemberian IV pada tiga kelompok tikus menunjukkan peningkatan konsentrasi yang konsisten dengan dosis NAC pada 100, 400 dan 1.200 mg/kg. Namun, ketika diberikan oral pada dosis tertinggi 1.200 mg/kg NAC, hanya sedikit NAC yang ditemukan dalam

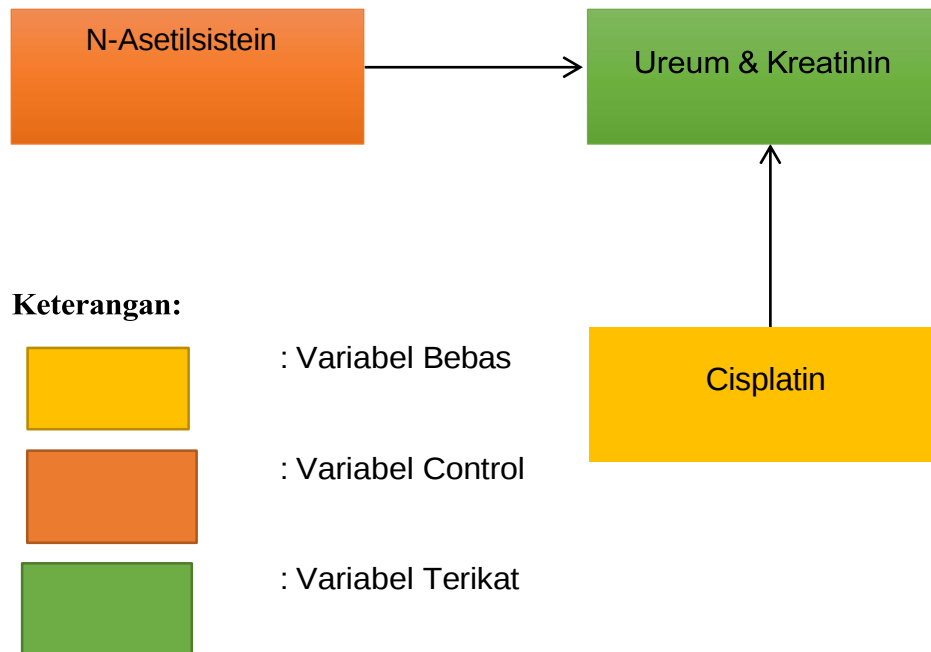
serum(Dickey D T et al 2008),

Sebuah studi yang lebih baru menunjukkan kisaran ekskresi urin subjek Tiongkok (3,66%) dan Kaukasia (3,80%) setelah pemberian NAC oral 600mg. Semua partisipan penelitian dalam keadaan sehat. Menurut penulis, rentang eliminasi yang berkurang yang ditemukan dalam penelitian ini konsisten dengan metabolisme dan transformasi ekstensif yang dialami NAC setelah pemberiannya. Efek samping NAC bervariasi dari ringan hingga berat dan bergantung pada formulasi dan dosis yang digunakan, tetapi tinjauan ekstensif terhadap catatan medis multisenter telah menunjukkan bahwa NAC intravena dan oral dikaitkan dengan efek samping minimal. Dalam pemberian oral, efek samping yang paling umum adalah gejala gastrointestinal seperti mual dan muntah, yang terjadi hingga 23% pasien (Papi A,et al 2021)

Kerangka Teori



Kerangka Konsep



Alur Penelitian

