

**HUBUNGAN MEROKOK DENGAN KEJADIAN KARSINOMA
NASOFARING DI RSI SULTAN AGUNG SEMARANG
(Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit
Islam Sultan Agung Semarang)**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Sherly Antristia

30101900182

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI

**HUBUNGAN MEROKOK DENGAN KEJADIAN KARSINOMA
NASOFARING DI RSI SULTAN AGUNG SEMARANG
(Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit
Islam Sultan Agung Semarang)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Sherly Antristia

30101900182

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 21 Maret 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I


dr. Agung Sulistyanto, Sp. THT-BKL


dr. Shelly Tjahyadewi Sp.THT-BKL,M.Kes

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II


Dr. dr. Hadi Sarosa M.Kes.


Putri Rokhima Ayuningtyas S.Psi.,MHSPY

Semarang, 31 Maret 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung



Dr. dr. H.Setyo Trisnadi, Sp.KF, SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sherly Antristia

NIM : 30101900182

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“HUBUNGAN MEROKOK DENGAN KEJADIAN KARSINOMA
NASOFARING (Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit Islam Sultan
Agung Semarang)”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 21 Januari 2023
Yang menyatakan,



METERAL
TEMPEL
E54BAAKX355126672

Sherly Antristia

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb.

Alhamdulillah rabbi'l'alamin, puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya penulis diberikan kesehatan dan kekuatan sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul, **“HUBUNGAN MEROKOK DENGAN KEJADIAN KARSINOMA NASOFARING (Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”** yang dimana karya tulis ilmiah ini merupakan syarat mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari beberapa pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian izin data.
2. dr. Agung Sulistyanto, Sp.THT-BKL dan Dr. dr. Hadi Sarosa M.Kes., selaku dosen pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

3. dr. Shelly Tjahyadewi, Sp.THT-BKL, M.Kes., dan Bu Putri Rokhima Ayuningtyas, S.Psi.,MHSPY, selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan masukan, ilmu, arahan, dan saran serta kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.
4. Kepala Bagian Rekam Medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan seluruh staf serta jajarannya yang telah membantu penelitian dari awal sampai selesai.
5. Orang tua penulis, Ayah Trisianto, S.H., M.H., Ibu Enny Andriany, S.E., MM., serta seluruh keluarga yang telah memberikan doa, dukungan, fasilitas, dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. Gazan Mufarrij Hadiyandi yang selalu memberi dukungan, semangat, motivasi serta doa selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
7. Seluruh pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan skripsi ini.

Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca pada umumnya dan khususnya mahasiswa kedokteran.

Wassalamualaikum wr.wb.

Semarang, 21 Januari 2023
Penulis

Sherly Antristia

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN.....	Error! Bookmark not defined.
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Karsinoma Nasofaring (KNF)	6
2.1.1. Definisi	6
2.1.2. Anatomi Nasofaring.....	6

2.1.3.	Epidemiologi	9
2.1.4.	Histopatologi	11
2.1.5.	Etiologi dan Faktor Resiko	12
2.1.6.	Manifestasi Klinis	19
2.1.7.	Diagnosis	21
2.1.8.	Klasifikasi Stadium	23
2.1.9.	Terapi	24
2.2.	Merokok	25
2.2.1.	Definisi	25
2.2.2.	Jenis Perokok	25
2.2.3.	Kandungan Rokok	26
2.2.4.	Dampak Rokok terhadap Tubuh	27
2.3.	Hubungan Kebiasaan Merokok dengan Kejadian Karsinoma Nasofaring	28
2.4.	Kerangka Teori	30
2.5.	Kerangka Konsep	31
2.6.	Hipotesis	31
BAB III METODE PENELITIAN		32
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	32
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional	32
3.2.1.	Variabel Penelitian	32
3.3.	Populasi dan Sampel	33
3.3.1.	Populasi	33
3.3.2.	Sampel	33
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian	34

3.5.	Cara Penelitian	35
3.5.1.	Persiapan Penelitian	35
3.5.2.	Pelaksanaan Penelitian.....	35
3.5.3.	Pengolahan data	35
3.6.	Alur Penelitian	36
3.7.	Tempat dan Waktu	36
3.8.	Analisis Hasil.....	36
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		39
4.1.	Hasil Penelitian	39
4.2.	Pembahasan	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		46
5.1.	Kesimpulan.....	46
5.2.	Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA		48
LAMPIRAN		55



DAFTAR SINGKATAN

KNF	: <i>Karsinoma Nasofaring</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr Virus</i>
ER	: <i>Estrogen Reseptor</i>
CYP2A6	: <i>Cytochrome P450 2A6</i>
CYP2E1	: <i>Cytochrome P450 2E1</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
GLOBOCAN	: <i>Global Burden of Cancer</i>
GSTM1	: <i>Glutathione S-transferase M1</i>
GSTT1	: <i>Glutathione S-transferase Theta 1</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
IARC	: <i>Internasional Agency for Research on Cancer</i>
IgA	: <i>Immunoglobulin A</i>
ITGA9	: <i>Integrin Subunit Alpha 9</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
LED	: <i>Laju Endap Darah</i>
RNA	: <i>Ribonukleat Acid</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

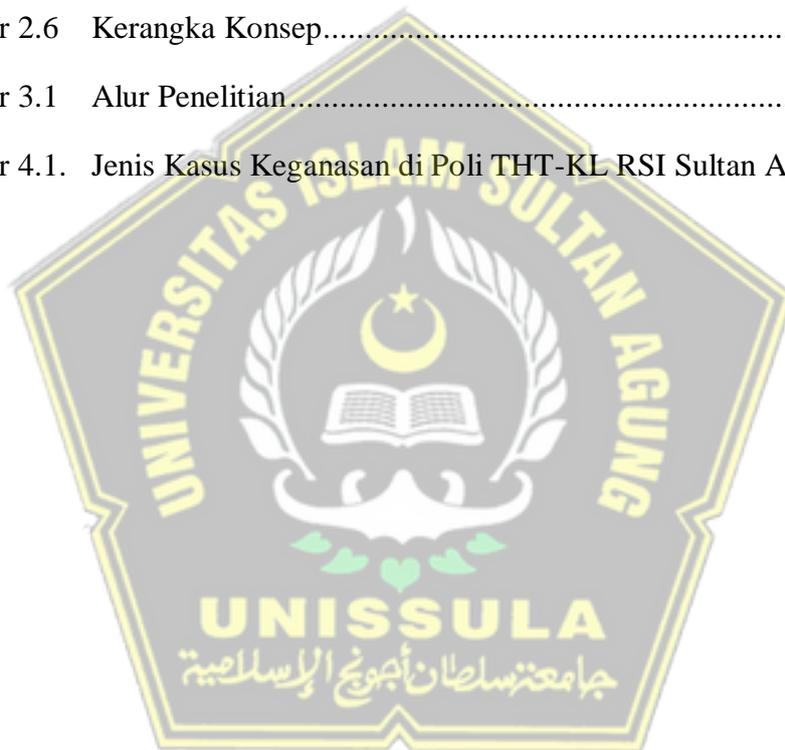
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Tumor Primer (T).....	23
Tabel 2.2.	KGB Regional (N).....	23
Tabel 2.3.	Metastasis jauh (M)	24
Tabel 3.1.	Tabel Silang Pada Kelompok Case Control.....	38
Tabel 4.1.	Data Usia dan Tingkat Merokok Pada Kelompok Case Control	39
Tabel 4.2.	Hubungan Status Merokok dengan Karsinoma Nasofaring	41



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Anatomi Rongga Hidung	7
Gambar 2.2	Keratinizing Squamous Cell Carcinoma	11
Gambar 2.3	Non Keratinizing Squamous Cell Carcinoma	12
Gambar 2.4	Undifferentiated Carcinoma	12
Gambar 2.5	Kerangka Teori	30
Gambar 2.6	Kerangka Konsep	31
Gambar 3.1	Alur Penelitian	36
Gambar 4.1.	Jenis Kasus Keganasan di Poli THT-KL RSI Sultan Agung	40



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data Pasien Karsinoma Nasofaring (KNF) Periode Januari	55
Lampiran 2.	Data Pasien Bukan Karsinoma Nasofaring (KNF) Periode.....	56
Lampiran 3.	Deskripsi Karakteristik Keseluruhan Pasien	57
Lampiran 4.	Analisis Hubungan Merokok dengan Kejadian Karsinoma	59
Lampiran 5.	Ethical Clearance	62
Lampiran 6.	Surat Izin Penelitian	63
Lampiran 7.	Surat Izin Melaksanakan Penelitian	64
Lampiran 8.	Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	65
Lampiran 9.	Dokumentasi Pengambilan Data Rekam Medis	66
Lampiran 10.	Surat Pengantar Ujian Hasil.....	67



INTISARI

Merokok merupakan faktor resiko paling sering kejadian karsinoma nasofaring. Kandungan rokok dapat menyebabkan kerusakan terhadap sel epitel, mutase genetik dan tumor sehingga menyebabkan KNF. Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas yang memiliki angka insiden dan angka kematian yang paling tinggi di Indonesia. Penulis tertarik untuk mengetahui hubungan antara merokok dengan kejadian KNF di RSI Sultan Agung Semarang.

Penelitian ini merupakan penelitian dengan metode *case-control* yang dilakukan terhadap pasien pengidap karsinoma nasofaring (kasus) dan tidak karsinoma nasofaring (kontrol). Data diambil dari data sekunder yaitu rekam medis pasien untuk diagnosis karsinoma nasofaring sedangkan data merokok dilakukan dengan wawancara langsung. Analisis dengan IBM Statistic SPSS 26 digunakan untuk melakukan uji hipotesis dengan fisher exact dengan nilai p-value <0,05. Contingency coefficient digunakan untuk menilai dari keeratan hubungan.

Pada penelitian ini total sampel yang digunakan yaitu 30 pasien serta terdapat 20 kasus pasien dan jumlah kontrol 10 pasien. Jumlah pasien pada kasus yang merokok adalah 43,3% sedangkan 23,3% pasien tidak merokok. Jumlah pasien pada kontrol yang merokok hanya 3,3% dibandingkan dengan yang tidak merokok sebanyak 30%. Hasil analisis didapatkan nilai p 0,007 ($p < 0.05$)

Kesimpulan penelitian didapatkan adanya hubungan antara merokok dengan kejadian KNF di RSI Sultan Agung dengan tingkat keeratan hubungan sedang.

Kata kunci: Merokok, Karsinoma Nasofaring, Tumor

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Karsinoma nasofaring adalah satu dari berbagai macam keganasan epitelial yang terdapat di lapisan mukosa nasofaring (Chen *et al.*, 2019). Faktor resiko dari keganasan epitelial adalah merokok, konsumsi ikan asin dan konsumsi alkohol (Simon *et al.*, 2019) serta ras (asia), genetik dan infeksi *eipstein-barr virus* (Chang *et al.*, 2021). Merokok menjadi salah satu faktor resiko tersering berbagai keganasan pada sistem pernafasan yang paling banyak terjadi adalah karsinoma nasofaring (Long *et al.*, 2017). Tar, *nicotine*, *nitrosamine*, *polycyclic aromatic hydrocarbons* dan radikal bebas yang terkandung dalam rokok dapat merusak mukosa nasofaring sehingga terjadi mutase genetik (Linton *et al.*, 2021)

Karsinoma nasofaring menempati urutan ke lima tumor ganas tubuh manusia berdasarkan insiden dan angka kematiannya di Indonesia. The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) mencatat bahwa, rata-rata prevalensi KNF di Indonesia tahun 2020 terdapat 19.943 kasus baru beserta angka kematian 13.399 kasus (The Global Cancer Observatory, 2020). Gejala umum yang mendorong pasien untuk datang berobat adalah pembengkakan kelenjar getah bening di leher disertai gangguan hidung, baik kongesti maupun epistaksis (Antono *et al.*, 2018). Kejadian KNF di Indonesia hampir merata di setiap daerah dengan faktor resiko yang berbeda. Di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung pada tahun 2010-2015,

ditemukan 482 kasus dengan riwayat faktor resiko KNF tertinggi akibat merokok (50,7%) dengan periode merokok yaitu >10 tahun, penggunaan obat nyamuk bakar (43,2%), riwayat mengkonsumsi ikan asin (39,7%), konsumsi alkohol (14,1%), serta riwayat keluarga yang mengalami kanker (7%) (Hardianti *et al.*, 2016). Kejadian KNF di RS. Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2014-2016 paling sering terjadi pada usia paruh baya dengan total sebanyak 108 kasus (Antono *et al.*, 2018), dengan faktor resiko dominan akibat paparan zat karsinogenik yang berkepanjangan dan terus menerus, akumulasi mutasi gen, penurunan efisiensi perbaikan DNA dan melemahnya sistem kekebalan tubuh (Agaoglu *et al.*, 2004). Pada tahun 2009-2013 di RSUD Kota Pekanbaru ditemukan 189 kasus dengan faktor resiko dominan adalah pekerjaan yang berkontribusi pada pengembangan KNF, akibat paparan debu, polusi dan penggunaan bahan kimia seperti formaldehida (Diniati *et al.*, 2016)

Merokok dapat menyebabkan kanker nasofaring karena kandungan dari rokok itu sendiri. Diketahui bahwa rokok mengandung lebih dari 4000 campuran dalam kandungannya dan setidaknya 50 campuran tersebut merupakan karsinogen. Beberapa kandungan tersebut adalah hidrokarbon aromatik polisiklik, nitrosamine, hydrazine, dan radikal bebas. Selain itu, terdapat komponen padat seperti nikotin dan tar, yang merupakan zat adiktif dan karsinogen. Asap rokok memasuki tubuh melalui saluran pernafasan atas, dimana asapnya dapat menyebabkan perubahan pada mukosa nasofaring. Enzim *Cytochrome P450 2E1* (CYP2E1) diketahui menjadi

enzim aktivasi dalam nitrosamin dan karsinogen lainnya yang menyebabkan perubahan pada mukosa nasofaring dan aktivasi kanker nasofaring (Nasution *et al.*, 2019).

Beberapa masalah yang akan timbul ketika tidak diatasi dengan cepat seperti gangguan saraf kranial. Selain itu perluasan tumor ke organ hidung dan telinga menyebabkan pendengaran cacat atau tinnitus karena penyumbatan Eustachian tabung pada pasien KNF (Kurniawan, 2000). Komplikasi yang dapat terjadi akibat KNF yang tidak ditangani secara dini menyebabkan dibutuhkan berbagai upaya untuk mengintervensi kondisi ini. Upaya yang dapat dilakukan dalam mengatasi kasus KNF seperti radioterapi, kemoterapi dan intervensi bedah (Kontny *et al.*, 2022). Penelitian mengenai KNF di Indonesia terutama di Jawa Tengah masih sangat sedikit. Tingginya tingkat perokok di Indonesia beserta insidensi KNF yang terus meningkat mendorong peneliti untuk menelusuri hal tersebut. Berdasarkan latar belakang yang paparkan, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan merokok dengan kejadian karsinoma nasofaring di departemen THT-KL RSI Sultan Agung Semarang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara merokok dengan kejadian karsinoma nasofaring di RSI Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan Umum dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya hubungan antara merokok dengan kejadian KNF di RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui jumlah kejadian karsinoma nasofaring di bagian Telinga, Hidung dan Tenggorokan (THT-KL) RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2.2. Mengetahui jumlah kejadian karsinoma nasofaring terkait usia di bagian Telinga, Hidung dan Tenggorokan (THT-KL) RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2.3. Mengetahui jumlah kejadian karsinoma nasofaring terkait merokok di bagian Telinga, Hidung dan Tenggorokan (THT-KL) RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2.4. Mengetahui jumlah kejadian karsinoma nasofaring terkait stadium di bagian Telinga, Hidung dan Tenggorokan (THT-KL) RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2.5. Mengetahui keeratan hubungan antara merokok dengan karsinoma nasofaring di bagian Telinga, Hidung dan Tenggorokan (THT-KL) RSI Sultan Agung Semarang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai referensi atau ilmu pengetahuan mengenai faktor resiko merokok yang berhubungan dengan karsinoma nasofaring.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi untuk masyarakat mengenai kebiasaan merokok yang dapat menimbulkan karsinoma nasofaring.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Karsinoma Nasofaring (KNF)

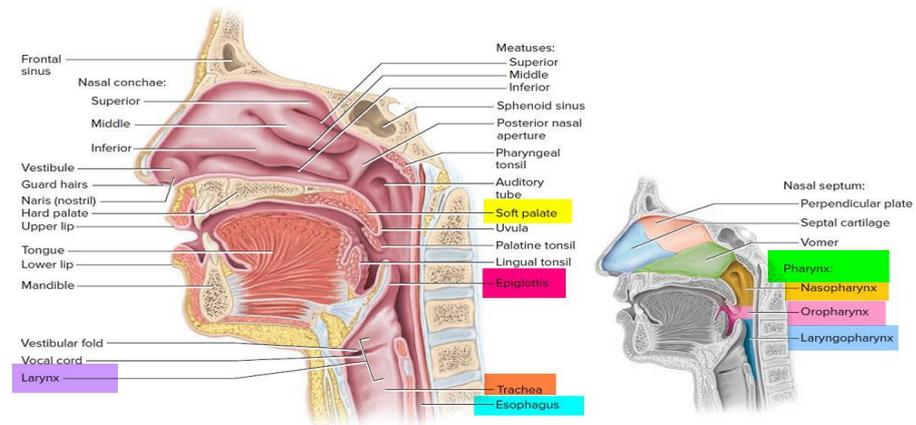
2.1.1. Definisi

Karsinoma nasofaring adalah tumor maligna (Luo *et al.*, 2019) dan termasuk kanker kepala dan leher yang sangat jarang dijumpai, yang dapat timbul di nasofaring posterolateral hingga resesus faring lateral (fossa Rosenmuller) (Svajdova *et al.*, 2020). KNF tidak mempunyai gejala yang spesifik. KNF akan terlihat pada saat sudah menyerang kelenjar getah bening yang dapat menyebabkan timbulnya benjolan pada kedua bagia leher (American Cancer Society, 2015). Diagnosis karsinoma nasofaring dapat ditegakkan dengan bantuan pemeriksaan radiologi dan biopsy sebagai *gold standard* (Tang *et al.*, 2021).

2.1.2. Anatomi Nasofaring

Nasofaring adalah bagian tertinggi dari faring, terletak di atas palatum molle dan di belakang nares posterior, yang memungkinkan jalan napas bebas antara rongga hidung dan nasofaring. Nasofaring diidentifikasi berbentuk seperti kuboid yang memiliki rongga. Nasofaring terletak di bagian lunak yang berada pada bagian atap mulut (*soft plate*) dan terletak di belakang hidung.

Nasofaring memiliki fungsi sebagai tempat lewatnya udara yang masuk dari hidung menuju tenggorokan menuju paru. Bagian atas nasofaring dibentuk oleh corpus sphenoid dan basillar os occipital. Disampingnya anterior oleh choana serta pallatum moe, dan sebelah posterior pada vertebrata vertikalis, sebelah inferior nasofaring berlanjut menjadi orofaring. Orificium tuba eustachii terdapat penonjolan yang dibentuk oleh cartilago eustachii. Dibawah dari ujung prosterios penonjolan tersebut terdapat suatu lipatan yang kuat yaitu membrane salphingopalatina. Lipatan membrane mukosa yang tidak terlalu terlihat yaitu membrane salpingopalatina, meluas ke bagian bawah menuju bagian depan orificcium eustachii. Kantung pada sudut faring yang berada diantara tepi posterior cartilago eustachii serta dinding posterior atau yang biasa disebut sebagai fossa rosenmulleri. Jaringan adenoid terdapat pada sekitar *orifisium tuba*. Fossa ditutupi oleh mukosa nasofaring dan merupakan tempat yang paling sering menjadi penyebab karsinoma nasofaring (ACS, 2015).



Gambar 2.1 Anatomi Rongga Hidung (Whitson *et al.*, 2016)

Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas nonlymphomatous yang berasal dari epitel mukosa skuamosa dinding lateral nasofaring, umumnya muncul di sekitar muara tuba eustachius (fossa rosenmuller) (Li et al, 2014). Fasia faringobasilaris melekat pada jaringan ikat fibrokartilagenus, sehingga bagian superior nasofaring akan berhubungan erat dengan foramen pada dasar tengkorak, di antaranya foramen lacerum, foramen spinosum serta foramen ovale. Foramen lacerum terletak sekitar 2 cm diatas fossa rosenmuller, sehingga perluasan KNF ke superior dapat menimbulkan gejala kranialis (Drake, 2014). Nasofaring diperdarahi oleh cabang-cabang a.karotis eksterna (a.faringeal asenden dan desenden) dan cabang dari a.sfenopalatina. Aliran darah balik vena nasofaring, akan melalui pembuluh darah balik faring yang berada pada dinding muskuler nasofaring menuju pleksus pterigoid dan v.jugularis interna (Firdaus dan Prijadi, 2011). Nasofaring banyak menerima persarafan dari sejumlah serabut saraf. Namun yang utama nasofaring dipersarafi oleh n.glossofaringeus serta cabang-cabang n.maksilaris yang berasal dari n.trigeminus (Li et al, 2014). Sistem limfatik nasofaring, saling menyilang melewati garis tengah tubuh (midline) ke arah posterior membentuk kelenjar getah bening rouviere yang terletak pada bagian lateral ruang retrofaring dan retroparotis. Aliran KGB ini juga akan berjalan di sepanjang vena jugularis interna superior (kelompok

jugulodigastrik), dan sebagian lagi menuju ke rangkaian assesori spinal. Kumpulan KGB ini termasuk dalam rangkaian lymfonodul servikalis profunda latero superior yang berada di leher atas bagian lateral, di bawah muskulus sternokleidomastoideus pada ujung proc.mastoidea. Aliran KGB ini juga sebagian akan menuju rangkaian lymfonodul servikalis profunda latero inferior, yang terletak di leher lateral bagian bawah (supraklavikula). Akibat kompleksnya aliran KGB pada nasofaring inilah yang diduga memudahkan terjadinya metatasis lokoregional maupun metastasis jauh pada KNF (Drake, 2014).

2.1.3. Epidemiologi

Karsinoma nasofaring merupakan kanker yang sering ditemui di Indonesia. Epidemiologi KNF di Indonesia menunjukkan bahwa kanker ini menduduki peringkat keempat dalam kategori kanker yang paling sering ditemui di Indonesia mengikuti kanker serviks, kanker payudara, dan kanker kulit. KNF di Indonesia banyak ditemui pada orang-orang dengan kondisi sosioekonomi menengah ke bawah (Adham *et al.*, 2012). Berdasarkan data di tahun 2012, insidensi kasus KNF mencapai angka 86.691 jiwa dan kematian akibat KNF mencapai 50.832 jiwa. Insidensi KNF di Asia Tenggara pada jenis kelamin laki-laki mencapai 6,5 per 100.000 jiwa setiap tahunnya dan pada perempuan mencapai 2,6 per 100.000 jiwa. Data yang ada di Indonesia terkait KNF diambil dari beberapa

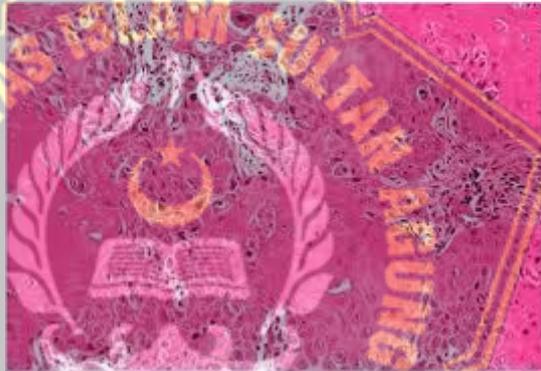
rumah sakit besar. Pasien KNF di Bagian THT-KL RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada tahun 2010-2017 ialah sebanyak 1378 kasus. Kasus yang lebih tinggi terjadi pada usia paruh baya, pria yang lebih tua dan berpendidikan sekolah dasar dengan gambaran histopatologi utama adalah karsinoma yang tidak berdiferensiasi (Handayani *et al.*, 2020). Berdasarkan data RSUP Nasional dr. Cipto Mangunkusumo pada tahun 2011 terdapat lebih dari 100 kasus KNF dalam kurun waktu satu tahun (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Sementara, di tahun yang sama terdapat 151 kasus KNF dengan 33,1% berada pada stadium IV di RSUP Haji Adam Malik Medan (Hanum *et al.*, 2020). Estimasi kejadian KNF dari 11 sentra di Indonesia adalah 5,66 per 100.000, atau sekitar 1000 kasus baru setiap bulannya. Diperkirakan masih banyak kasus yang tidak terdata karena berbagai faktor, seperti keterbatasan sumber daya dan fasilitas rumah sakit, serta belum adanya sistem registrasi kanker nasional (Adham *et al.*, 2012). Laki-laki lebih umum mengalami KNF karena faktor sosial yaitu kebiasaan merokok. Selain itu, data epidemiologi menunjukkan bahwa KNF banyak terjadi pada kelompok dewasa muda. Hal ini disebabkan oleh durasi dari kebiasaan merokok pada individu dalam kelompok usia tersebut karena semakin muda individu mulai merokok, maka semakin tinggi resiko KNF yang dapat terjadi (Long *et al.*, 2017).

2.1.4. Histopatologi

Menurut WHO, Karsinoma Nasofaring diklasifikasikan menjadi 3 yaitu :

2.1.4.1. Karsinoma Sel Skuamosa Berkeratin (*keratinizing SCC*)

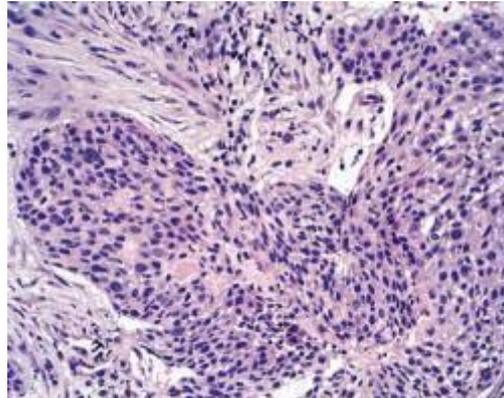
Karsinoma sel skuamosa berkeratin terlihat gambaran jembatan intrasel (*intercellular bridges*) serta adanya mutiara skuamosa yang didalamnya terdapat bentuk kromatin.



Gambar 2.2 Keratinizing Squamous Cell Carcinoma (Diva *et al.*, 2019)

2.1.4.2. Non Keratinizing Squamous Cell Carcinoma

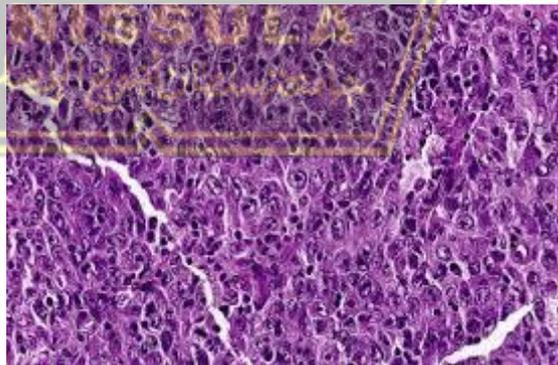
Karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin terlihat susunan flexiform dan memiliki batas yang jelas, adanya glikogen dalam sitoplasma sel menyebabkan sel tumor tampak jernih, tidak ditemukan musin atau berdiferensiasi melalui kelenjar.



Gambar 2.3 Non Keratinizing Squamous Cell Carcinoma (Diva *et al.*, 2019)

2.1.4.3. Undifferentiated Carcinoma

Karsinoma tidak berdiferensiasi merupakan jenis histopatologi yang sering ditemukan pada kejadian karsinoma nasofaring. Karsinoma tidak berdiferensiasi terlihat gambaran sel tumor dengan *spindle to oval* atau *nucleus hiperkromatic* dan memiliki bentuk “schmincke” yang tersebar (Adham *et al.*, 2012).



Gambar 2.4 Undifferentiated Carcinoma (Diva *et al.*, 2019)

2.1.5. Etiologi dan Faktor Resiko

Karsinoma nasofaring memiliki etiologi yang masih belum diketahui secara pasti (Amanah, 2020). Namun terdapat beberapa

faktor resiko yang dapat meningkatkan terjadinya karsinoma nasofaring yaitu:

2.1.5.1. Epstein Barr Virus

Epstein barr virus dapat menjadi faktor resiko pada sebagian kanker salah satunya KNF terutama pada tipe undifferentiated. EBV terdapat hubungan dengan kejadian karsinoma nasofaring dengan beberapa bukti yang mencakup : (1) titer antibodi IgA terhadap EBV pada kebanyakan penderita karsinoma nasofaring lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol normal serta penderita kanker lainnya; (2) pada pasien dengan tumor yang besar, memiliki titer IgA antibodi terhadap EBV yang lebih tinggi; (3) ditemukannya DNA atau RNA dari EBV pada hampir semua sel KNF; (4) ditemukannya EBV dalam bentuk episomal klonal, menunjukkan bahwa virus telah berada di dalam sel tumor sebelum ekspansi klonal (proses proliferasi limfosit antigen khusus dalam menanggapi rangsangan antigen dan mendahului diferensiasi mereka ke dalam sel efektor); (5) ditemukannya EBV dalam lesi prekursor KNF, tetapi tidak pada epitel nasofaring normal. Berdasarkan International Agency for Research on Cancer (IARC) menyimpulkan jika EBV merupakan agen karsinogenik yang terlibat dalam patologi KNF (Diva *et al.*, 2019).

2.1.5.2. Genetik

Riwayat keluarga yang menderita karsinoma nasofaring, maka keturunannya memiliki kesempatan besar untuk salah satu anggota keluarganya terkena karsinoma nasofaring. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kelainan genetik metabolisme enzim seperti kelainan enzim sitokrom P450 2E1 (*CYP2E1*), sitokrom P450 2A6 (*CYP2A6*) dan tidak adanya enzim *glutathione S-transferase M1 (GSTM1)* serta *GSTT1* berkontribusi untuk terjadinya KNF (Rahman *et al.*, 2015).

2.1.5.3. Ras

Karsinoma nasofaring umum terjadi pada individu yang memiliki ras Asia. Penelitian Wang (2013) menyebutkan bahwa faktor predisposisi genetik pada individu ras Asia menyebabkan adanya kerentanan terhadap KNF. Contohnya, antigen leukosit atau *Human Leukocyte Antigen (HLA)* pada individu Kanton dan Taiwan menunjukkan adanya kerentanan yang lebih tinggi terhadap KNF. Selain itu, individu dengan ras Asia memiliki lokus 4p15.1–4q12, 3p21.31–21.2 dan gen *ITGA9* dan *RAD51L1* yang menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap KNF (Wang *et al.*, 2013).

2.1.5.4. Usia

Karsinoma nasofaring bisa terjadi pada semua usia, tetapi sangat jarang ditemukan penderita di bawah usia 20 tahun dan usia terbanyak antara 30 hingga 50 tahun (Purwanto, 2015). Usia mempengaruhi kondisi KNF pada individu karena individu yang berusia lebih muda cenderung memiliki gaya hidup yang terpapar faktor resiko KNF lainnya, seperti rokok. Individu dengan usia yang lebih muda juga diketahui memiliki prognosis yang lebih buruk karena tumor akan menjadi lebih agresif pada stadium lebih lanjut. Individu lansia juga beresiko mengalami karsinoma nasofaring karena akumulasi kebiasaan buruk seperti merokok di masa muda sehingga menyebabkan gangguan pada epitel mukosa nasofaringnya (Zhu *et al.*, 2019).

2.1.5.5. Jenis Kelamin

Jenis kelamin laki-laki memiliki resiko lebih besar mengalami karsinoma nasofaring dibandingkan perempuan dengan perbandingan 2:1. Karsinoma nasofaring sering terjadi pada laki-laki karena mempunyai kecenderungan untuk melakukan kebiasaan tertentu dan adanya dorongan sosial seperti kebiasaan merokok. Laki-laki cenderung mengalami paparan terhadap rokok dalam durasi yang lebih

lama dibandingkan perempuan sehingga risikonya lebih tinggi (Long *et al.*, 2017). Kontribusi eksposur intrinsik harus dipertimbangkan. Hipotesis efek protektif estrogen terhadap resiko berkembangnya KNF didukung oleh rasio jenis kelamin yang bergantung pada usia pada kejadian KNF dengan infleksi pada usia menopause dan keterlambatan perkembangan KNF pada wanita sebelum menopause. Hubungan antara paparan hormon seks dan resiko KNF ada manusia belum diteliti secara jelas, namun hipotesis ini sebenarnya masuk akal berdasarkan bukti-bukti biologis. Misalnya, estrogen diketahui memediasi penghambatan respon inflamasi yang merupakan faktor penting yang berkontribusi terhadap karsinogenesis. Selanjutnya, estrogen diketahui menggunakan aksi biologisnya melalui aktivasi reseptor estrogen (ER) dan ER telah diidentifikasi sebagai pengatur negatif pertumbuhan sel karsinoma nasofaring (Xie *et al.*, 2013).

2.1.5.6. Konsumsi Ikan Asin

Konsumsi ikan asin menjadi salah satu faktor resiko terjadinya karsinoma nasofaring. Ikan asin merupakan ikan kering yang diawetkan. Ikan asin dengan kandungan pengawet yang cukup tinggi apabila dikonsumsi sejak usia dini dapat meningkatkan resiko terjadinya KNF.

Mekanisme utama yang mendorong konsumsi ikan asin dapat menyebabkan KNF adalah kandungan N-nitrosamin dalam jumlah yang besar. Nitrosamin merupakan senyawa yang genotoksik dan karsinogenik. Kandungan nitrosamin dapat mereaktivasi virus Epstein-Barr yang laten (Barrett *et al.*, 2019).

2.1.5.7. Merokok

Pada perokok berat insiden kanker nasofaring meningkat 2 hingga 4 kali lebih tinggi dibandingkan yang bukan perokok (Amanah, 2020). Terdapat hubungan yang sejalan antara kebiasaan merokok dengan resiko terjadinya KNF. Sehingga, semakin meningkat kebiasaan merokok maka resiko terjadinya KNF semakin meningkat. Kandungan rokok mampu mereaktivasi virus Epstein-Barr serta meningkatkan antibodi IgA terhadap antigen kapsid virus Epstein-Barr, sehingga tubuh akan tidak terlindungi. Formaldehid yang terkandung dalam rokok dapat menyebabkan karsinoma sel skuamosa saat terkena pada mukosa nasofaring (Lin *et al.*, 2021).

2.1.5.8. Paparan Zat Kimia

Zat kimia yang dapat menyebabkan karsinoma nasofaring dikenal sebagai zat karsinogen. Karsinogen dibagi menjadi dua, yaitu genotoksik dan non-genotoksik.

Karsinogen genotoksik mampu menyebabkan mutasi DNA atau aberasi kromosomal, serta mampu mengganggu perkembangan sel, proliferasi, diferensiasi, replikasi DNA, perbaikan sel, serta kemampuan apoptosis. Karsinogen mampu meregulasi siklus sel dengan mempercepat atau menghentikan siklus sel termasuk menyebabkan terhentinya atau mempercepat fase G1, mengaktivasi siklus sel karena kerusakan DNA, serta mempercepat sel untuk memasuki fase S. Karsinogen non-genotoksik dapat mengganggu sistem endokrin, pengiriman sinyal apoptosis, proliferasi sel, dan komunikasi antar sel (Farhat *et al.*, 2019). Paparan asap dan debu yang terakumulasi lama dapat meningkatkan resiko karsinoma nasofaring. Partikel debu berukuran menengah (5-10 mikrometer) mudah diserap kedalam epitel nasofaring yang menyebabkan terjadinya inflamasi dan iritasi, sehingga merangsang tumbuhnya tumor bila tidak dilakukan pembersihan sempurna. Pembakaran kayu bakar yang digunakan lebih dari 10 tahun untuk memasak dapat meningkatkan terjadinya karsinoma nasofaring 6 kali lipat (Rahman *et al.*, 2015). Selain itu, beberapa senyawa kimiawi seperti asam butirat, formaldehid, asam folat, resveratrol, dan senyawa-senyawa lainnya dapat melekat pada mukosa nasofaring

dan menyebabkan alterasi pada sel, sehingga meningkatkan resiko terjadinya KNF (Li *et al.*, 2016).

2.1.6. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis karsinoma nasofaring menurut American Cancer Society (2011) dibagi menjadi 5 sign, antara lain terdiri atas:

2.1.6.1. Gejala Telinga

Gejala telinga yang umum ditemui pada pasien karsinoma nasofaring adalah telinga terasa penuh pada satu sisi, kehilangan pendengaran, dan tinnitus. Telinga bagian tengah adalah area yang paling sering terdampak oleh karsinoma nasofaring karena terhubung dengan nasofaring melalui tuba Eustachius. Tumor pada fossa Rosenmuller dapat menyebar ke telinga bagian dengan melalui tuba Eustachius sehingga menyebabkan disfungsi tuba Eustachius. Tumor dapat menyebar melalui mukosa dan submukosa sepanjang otot dengan jaringan fibrous atau melalui sistem neurovaskuler. Disfungsi tuba Eustachius secara persisten menyebabkan efusi pada telinga bagian tengah yang berujung menjadi ketulian.

2.1.6.2. Gejala Hidung

Pasien tertentu mengalami berbagai gejala hidung seperti obstruksi hidung yang menyebabkan gangguan pernafasan, epistaksis, cairan yang keluar dari hidung, suara

hiponasal, atau cacosmia. Hampir 80% dari pasien karsinoma nasofaring akan mengalami gejala pada hidung ini.

2.1.6.3. Gejala Saraf

Penyebaran gejala secara intrakranial cukup sering ditemui, yaitu hampir pada 8-12% pasien. Berbagai jenis keterlibatan saraf kranial memiliki gejala-gejala tertentu. *Cranial nerve palsy* banyak dialami pasien karsinoma nasofaring dan saraf yang paling sering terlibat adalah saraf abduksen (N.VI).

2.1.6.4. Keterlibatan Nodus

Salah satu gejala yang paling umum terjadi adalah pembesaran nodus limfatikus servikal. Nodus limfatikus pada apeks segitiga posterior dan jugular superior paling umum terlibat, bersamaan dengan nodus retrofaringeal. Nodus supraklavikula adalah nodus yang paling jarang terlibat dan apabila nodus ini terlibat maka penyakit sudah dalam tahap yang lebih lanjut.

2.1.6.5. Metastasis dengan Sindrom Paraneoplastik

Penyebaran kanker paling sering terjadi pada organ hati dan paru-paru. Terkadang cukup sulit untuk mengetahui lokasi primer terjadinya keganasan saat lesi pulmonal metastasis sudah terjadi. PET scan dapat

membedakan antara keduanya. Selain itu, beberapa kasus menunjukkan adanya kondisi dermatomiositis pada pasien karsinoma nasofaring (Paulino, 2012).

2.1.7. Diagnosis

Diagnosis Karsinoma Nasofaring dapat ditegakkan berdasarkan kriteria sebagai berikut (KPKN Kemenkes RI, 2018) :

2.1.7.1. Anamnesis

Anamnesis dilakukan berdasarkan keluhan yang muncul pada penderita karsinoma nasofaring berupa gejala mata, hidung, telinga, gangguan neurologis dan metastasis. Keluhan lain yang termasuk didalamnya adalah tinnitus, diplopia, otalgia, telinga terasa penuh, hidung tersumbat, epistaksis ringan, neuralgia trigeminal (saraf III, IV, V, VI) dan ditemukan benjolan pada leher (Faiza *et al.*, 2016). Anamnesis pada pasien dilakukan dengan menanyakan mengenai *Sacred Seven* yang terdiri atas *onset* dan durasi dari penyakit, lokasi terjadinya rasa sakit, kronologi dan frekuensi dari rasa sakit, jenis rasa sakit, keparahan sakit, faktor yang meringankan atau memperberat rasa sakit, dan gejala lainnya yang terjadi saat rasa sakit dirasakan (Setyawan, 2017). Umumnya, pasien yang mengalami karsinoma nasofaring mengalami adanya penyumbatan atau rasa sakit pada kedua hidung, mengeluhkan adanya

gejala-gejala lain seperti rasa pusing, mimisan, adanya lendir berwarna putih kekuningan pada hidung, dan rasa tidak nyaman pada pendengaran (Utama, 2021).

2.1.7.2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik dengan melihat status lokalis dan status generalis. Pemeriksaan nasofaring dilakukan menggunakan rinoskopi posterior, nasofaringoskop fiber/rigid. Berdasarkan pemeriksaan fisik, umumnya rinoskopi akan menunjukkan adanya massa pada kavitas nasal dengan sekresi cair serta adanya kegetasan dan perdarahan pada massa. Pemeriksaan nasoendoskopi dapat menunjukkan pelebaran massa ke kavitas nasal bagian kanan dan kiri. Pemeriksaan nasofaringoskopi dapat menunjukkan adanya penebalan pada mukosa nasofaring bagian lateral (Utama, 2021; Kurnia *et al.*, 2021).

2.1.7.3. Biopsi Nasofaring

Biopsi nasofaring dilakukan melalui rute trans-nasal secara endoskopik. Tujuan dari biopsi adalah untuk mengetahui dan menegakkan diagnosis mengenai massa yang dicurigai adalah karsinoma nasofaring. Metastasis servikal juga dapat dibiopsi melalui aspirasi jarum halus jika massanya mudah dipalpasi atau dapat divisualisasikan dengan bantuan *ultrasound* atau alat CT (Shah *et al.*, 2022).

2.1.7.4. Pemeriksaan Laboratorium

- a. Hematologik : darah perifer lengkap, LED, hitung jenis
- b. Alkali fosfatase, LDH
- c. SGPT –SGOT

2.1.8. Klasifikasi Stadium

Klasifikasi TNM berdasarkan American Joint Committee on Cancer (AJCC, Edisi 7, 2010) meliputi :

Tabel 2.1. Tumor Primer (T)

Tumor Primer (T)	
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak terdapat tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tumor terbatas pada nasofaring, atau tumor meluas ke orofaring dan atau rongga hidung tanpa perluasan ke parafaringeal
T2	Tumor dengan perluasan ke parafaringeal
T3	Tumor melibatkan struktur tulang dari basis kranii dan atau sinus paranasal
T4	Tumor dengan perluasan intrakranial dan atau keterlibatan saraf kranial, hipofaring, orbita, atau dengan perluasan ke fossa infratemporal/ <i>masticator space</i>

Tabel 2.2. KGB Regional (N)

KGB Regional (N)	
NX	KGB regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak terdapat metastasis ke KGB regional

- N1 Metastasis unilateral di KGB, 6 cm atau kurang diatas fossa supraklavikula
- N2 Metastasis bilateral di KGB, 6 cm atau kurang dalam dimensi terbesar di atas fosa supraklavikula
- N3 Metastasis di KGB, ukuran > 6 cm
- N3a Ukuran >6cm
- N3b Perluasan ke fosa supraklavikula

Tabel 2.3. Metastasis jauh (M)

Metastasis jauh (M)	
MX	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh

Berdasarkan keterangan yang diperoleh, Karsinoma Nasofaring dikelompokkan menjadi 4 stadium, yaitu :

- Stadium I : T1 N0 M0
- Stadium II : T2 N0 M0
- Stadium III : T_{1/2/3} N1 M0 atau T3 N0 M0
- Stadium IV : T4 N0 M0 atau T_{1/2/3/4} N_{2/3} M0 atau T_{1/2/3/4} N_{0/1/2/3} M1

2.1.9. Terapi

Menurut Firdaus dan Prijadi (2011) penatalaksanaan pada pasien Karsinoma Nasofaring menurut stadium, yaitu :

- Stadium I : Radioterapi

- b. Stadium II-III : Kemoradiasi
- c. Stadium IV dengan $N < 6\text{cm}$: Kemoradiasi
- d. Stadium V dengan $N > 6\text{cm}$: Kemoterapi dosis penuh

Terapi pada pasien Karsinoma Nasofaring meliputi radiasi, kemoterapi, kombinasi keduanya dan didukung dengan terapi simptomatik berdasarkan gejalanya.

2.2. Merokok

2.2.1. Definisi

Merokok didefinisikan sebagai memasukkan asap karena pembakaran tembakau ke dalam mulut, kemudian dilanjutkan hingga paru-paru. Produk yang dibakar umumnya merupakan rokok, namun juga dapat berupa *cigarillo*, *cigar*, pipa tembakau, atau rokok tanpa asap. Proses merokok selain melibatkan penghirupan asap yang dihasilkan oleh pembakaran rokok, juga dapat melibatkan pengunyahan tembakau, pengendusan tembakau ke dalam hidung, atau meletakkannya di antara pipi dan gusi (West, 2017).

2.2.2. Jenis Perokok

Perokok secara keseluruhan terbagi menjadi dua, yaitu perokok aktif dan perokok pasif. Perokok aktif adalah individu yang aktif merokok setiap hari selama lebih dari 6 bulan terakhir di saat waktu pemeriksaan. Perokok aktif menjadi salah satu faktor resiko terjadinya penyakit kronis tertentu seperti penyakit jantung, kanker,

dan diabetes melitus tipe 2. Perokok pasif didefinisikan sebagai individu yang tinggal dengan perokok pada saat usia anak-anak dan apabila ada perokok yang tinggal bersama atau bekerja bersama individu pada usia dewasa. Perokok pasif pada usia dewasa didefinisikan sebagai individu yang terpapar rokok lebih dari 1 kali setiap minggu untuk durasi waktu lebih lama dari 1 tahun (Liu *et al.*, 2013).

2.2.3. Kandungan Rokok

Rokok mengandung lebih dari 4000 zat kimia yang terdiri atas nitrogen, oksigen, karbon dioksida, karbon monoksida, air, argon, hidrogen, aseton, nitrogen oksida, dan senyawa sulfur. Komponen kimiawi ini melekat pada partikel aerosol atau bersifat bebas pada fase gas, sehingga apabila dibakar, kandungan ini akan menyebar secara cepat melalui asap dan dapat berdampak pada individu sekitar perokok yang juga menghirup asap tersebut. Beberapa kandungan lainnya seperti nikotin, hidrokarbon aromatik polisiklik, logam berat, nitrosamine, karbonil, fenol, insektisida, benzena, toluena, etilbenzena, dan xylene juga dapat terlepas ke lingkungan dan menjadi polutan serta menyebabkan gangguan kesehatan pada tubuh manusia. Karsinogen atau zat-zat yang dapat menyebabkan kanker banyak ditemui di dalam rokok. Zat karsinogen utama pada rokok antara lain terdiri atas logam berat, nitrosamine, dan nikotin (Soleimani *et al.*, 2022).

2.2.4. Dampak Rokok terhadap Tubuh

Merokok meningkatkan resiko terjadinya berbagai penyakit pada tubuh manusia. Beberapa penyakit yang dapat terjadi akibat kebiasaan merokok bersifat fatal dan dapat menyebabkan kematian. Penyakit-penyakit yang terjadi akibat kebiasaan merokok merupakan penyebab kebiasaan merokok perlu dihentikan. Merokok diperkirakan menyebabkan kematian dini pada kurang lebih 6 juta penduduk di seluruh dunia setiap tahunnya. Kematian dini karena merokok didefinisikan sebagai kematian akibat penyakit yang berhubungan dengan kebiasaan merokok pada individu, yang seharusnya penyakit tersebut tidak terjadi apabila individu tidak merokok. Diperkirakan kematian ini menyebabkan individu kehilangan 10 tahun dari usia hidup yang seharusnya. Beberapa penyakit yang dapat terjadi karena merokok adalah penyakit jantung koroner, stroke, kanker paru-paru dan saluran nafas atas, penyakit pulmonar obstruktif kronis, keguguran, dan tidak berkembangnya janin (West, 2017).

Kebanyakan kematian akibat merokok berasal dari kanker dan penyakit kardiovaskuler seperti stroke. Merokok juga menjadi faktor resiko yang penting untuk stroke, kebutaan, ketulian, nyeri punggung, osteoporosis, dan penyakit vaskuler tepi yang menyebabkan pasien membutuhkan terapi. Setelah usia 40 tahun, perokok memiliki tingkat penyakit dan rasa sakit yang lebih tinggi

dibandingkan non-perokok. Merokok pada laki-laki dan perempuan dapat menyebabkan penurunan kesuburan dari sistem reproduksi. Wanita hamil yang merokok dapat mengalami keterlambatan perkembangan janin dan peningkatan resiko keguguran, kematian neonatal, penyakit pernafasan pada bayi yang baru lahir, dan menyebabkan gangguan mental pada anak (West 2017; Milic *et al.*, 2020).

2.3. Hubungan Kebiasaan Merokok dengan Kejadian Karsinoma Nasofaring

Karsinoma nasofaring dapat terjadi karena berbagai faktor resiko, antara lain faktor demografis seperti usia dan jenis kelamin, faktor sosial seperti gaya hidup, diet, kebiasaan merokok, serta faktor eksternal seperti infeksi virus. Berbagai faktor ini dapat mendorong terjadinya karsinoma nasofaring melalui mekanisme yang berbeda-beda (Okeka *et al.*, 2019).

Merokok merupakan salah satu faktor resiko yang memiliki pengaruh cukup besar dalam kejadian karsinoma nasofaring. Pada penelitian sebelumnya banyak yang mengatakan bahwa merokok memiliki hubungan dengan kejadian karsinoma nasofaring (Rahman *et al.*, 2015). Merokok mampu meningkatkan resiko terjadinya karsinoma nasofaring hingga 2-4 kali lipat. Zat-zat berbahaya yang terkandung di dalam rokok lebih dari 4000 senyawa kimia dan 60 lebih mempunyai sifat karsinogen merupakan pencetus terjadinya karsinoma nasofaring. Kebiasaan merokok yang telah dilakukan sejak usia muda atau sudah lebih dari 40 tahun

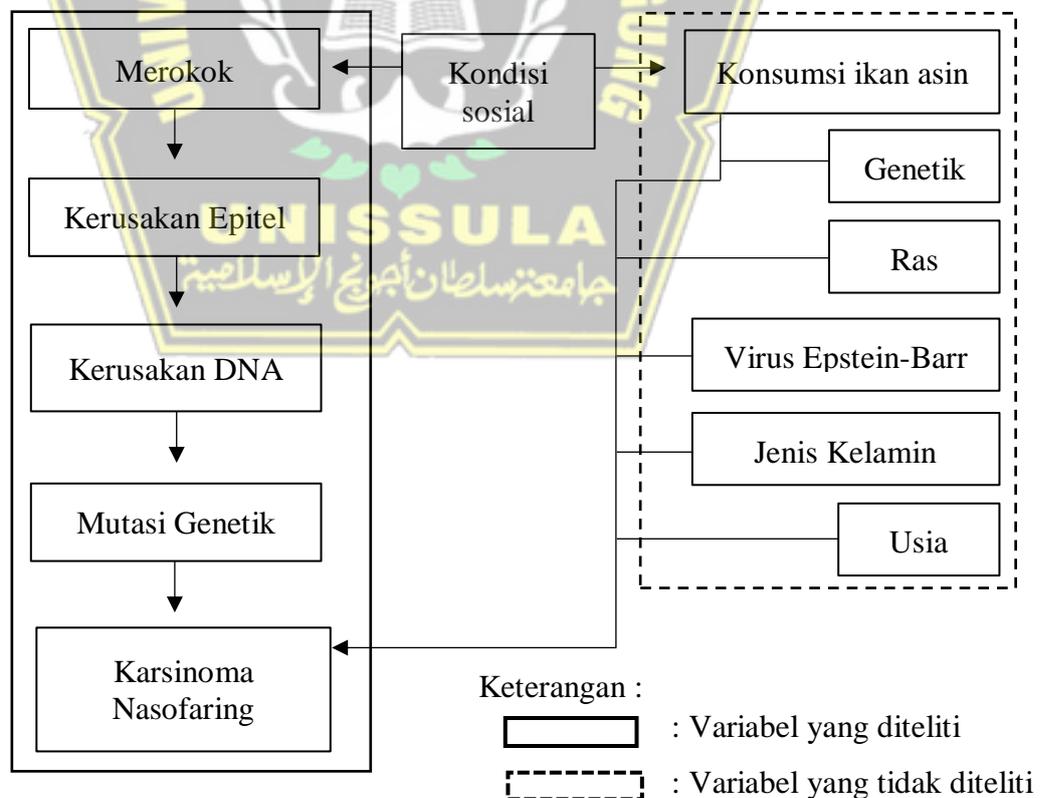
meningkatkan resiko terjangkit karsinoma nasofaring sebanyak 2 kali lipat. Analisis yang terkumpul di China menunjukkan bahwa penderita yang pernah merokok memiliki resiko 60% lebih besar terkena penyakit daripada tidak pernah merokok (Long *et al.*, 2017). Penelitian yang dilakukan di Amerika mendapatkan bahwa paparan asap rokok mengakibatkan terjadinya dua pertiga kanker nasofaring WHO tipe I, tetapi kanker nasofaring tipe II dan III tidak berhubungan dengan asap rokok (Chang *et al.*, 2006).

Mekanisme terjadinya karsinoma nasofaring akibat kebiasaan merokok dimulai dari proses penghisapan asap rokok yang melewati saluran pernafasan atas. Asap rokok sendiri mengandung lebih dari 4000 komponen campuran dan setidaknya terdapat 50 jenis karsinogen di dalamnya. Berbagai karsinogen seperti hidrokarbon aromatik polisiklik, nitrosamine, amina aromatik, aldehid, hidrazin, dan radikal bebas, dapat melekat pada mukosa nasofaring. Karsinogen yang dibawa oleh asap rokok dapat mendorong terjadinya kanker. Enzim sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) diketahui menjadi enzim aktivasi kanker pada kandungan nitrosamine dan karsinogen lainnya, yang menginisiasi terjadinya karsinoma nasofaring. Jumlah paparan asap rokok hingga menyebabkan karsinoma nasofaring hingga kini tidak diketahui secara pasti, karena sifatnya yang kompleks serta adanya faktor-faktor lain seperti jumlah rokok yang dikonsumsi setiap harinya dan pola penghirupan asap rokok. Faktor lainnya yang dapat berpengaruh adalah meliputi waktu pertama kali merokok, lama waktu

merokok, kedalaman penghirupan, dan faktor-faktor lainnya (Nasution *et al.*, 2019).

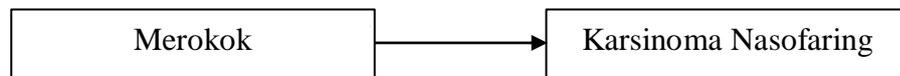
Berdasarkan penelitian Nasution (2019), riwayat merokok yang cukup panjang dapat memicu terjadinya KNF. Hal ini disebabkan kandungan di dalam rokok seperti tar yang mampu menyebabkan residu berwarna kuning serta bersifat karsinogenik sehingga dapat menyebabkan perubahan pada mukosa nasofaring dan memicu abnormalitas pada pembelahan sel. Selain itu, kebiasaan untuk menghisap rokok dari hidung juga menjadi faktor yang menyebabkan KNF lebih cepat untuk terjadi pada pasien-pasien berusia muda (Nasution *et al.*, 2019).

2.4. Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat hubungan merokok dengan kejadian karsinoma nasofaring (KNF) di RSI Sultan Agung Semarang.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian kuantitatif dengan jenis penelitian observasional analitik. Rancangan penelitian ini menggunakan pendekatan *case-control* yang memiliki tujuan untuk membandingkan dua jenis kelompok sehingga diketahui seberapa besar faktor resikonya. Penelitian *case-control* memiliki dua kelompok yang berbeda dalam hasil diidentifikasi dan dibandingkan berdasarkan beberapa atribut kausal yang seharusnya.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel bebas

Merokok

3.2.1.2. Variabel tergantung

Karsinoma Nasofaring (KNF)

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1 Merokok

Merokok adalah kebiasaan yang didapatkan saat individu mulai mencoba untuk menghisap asap rokok dan melakukannya secara rutin karena adanya adiksi nikotin. Hasil pengukuran berupa, tidak merokok, perokok sedang

(≤ 20 batang rokok per hari), dan berat (>20 batang rokok per hari).

Skala data : Ordinal

3.2.2.2 Karsinoma Nasofaring (KNF)

Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas yang berasal dari epitel nasofaring yang berpredileksi di fossa Rosenmuller dan atap nasofaring. Cara pengukuran dengan mengambil data hasil rekam medis, yang dikategorikan dengan pasien mengalami karsinoma nasofaring dan tidak mengalami karsinoma nasofaring. Seluruh tipe karsinoma nasofaring dilibatkan dalam penelitian ini.

Skala data : Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi penelitian adalah keseluruhan kelompok dengan sifat atau kriteria tertentu yang dibutuhkan untuk diteliti dalam penelitian. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien KNF dan pasien dengan diagnosis banding KNF yang memeriksakan dirinya di Poli THT-KL, RSI Sultan Agung Semarang periode Januari 2018 sampai Maret 2022.

3.3.2. Sampel

Sampel adalah bagian dari sebuah populasi yang memiliki sifat serupa sehingga dapat ditarik suatu kesimpulan untuk

menggeneralisir populasi yang diteliti dalam penelitian. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *total sampling* sehingga seluruh sampel penelitian dilibatkan dalam penelitian ini.

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Seluruh pasien karsinoma nasofaring jenis kelamin laki-laki, merokok ataupun tidak merokok usia 30-50 tahun, ras Indonesia di Poli THT-KL, RSI Sultan Agung Semarang.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Data rekam medisnya tidak lengkap atau tidak dapat diakses
2. Diagnosis yang ditegakkannya adalah diagnosis banding dari karsinoma nasofaring seperti poliposis nasofaring, angiofibroma, polip antrokoanal, hipertrofi adenoid, kista Thornwaldt, ensefalosel, limfoma, sarkoma, dan melanoma mukosa

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

Instrumen penelitian dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien dengan diagnosis KNF yang datang berobat ke Poli THT-KL RSI Sultan Agung Semarang periode Januari 2018 sampai Maret 2022.

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Persiapan Penelitian

Persiapan penelitian dilakukan dengan perumusan permasalahan yang akan difokuskan dalam penelitian, pengajuan proposal penelitian, serta pengajuan izin kepada RSI Sultan Agung Semarang untuk pelaksanaan penelitian. Selanjutnya, dilakukan pengajuan *ethical clearance* sebelum dilaksanakannya penelitian kepada Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.5.2. Pelaksanaan Penelitian

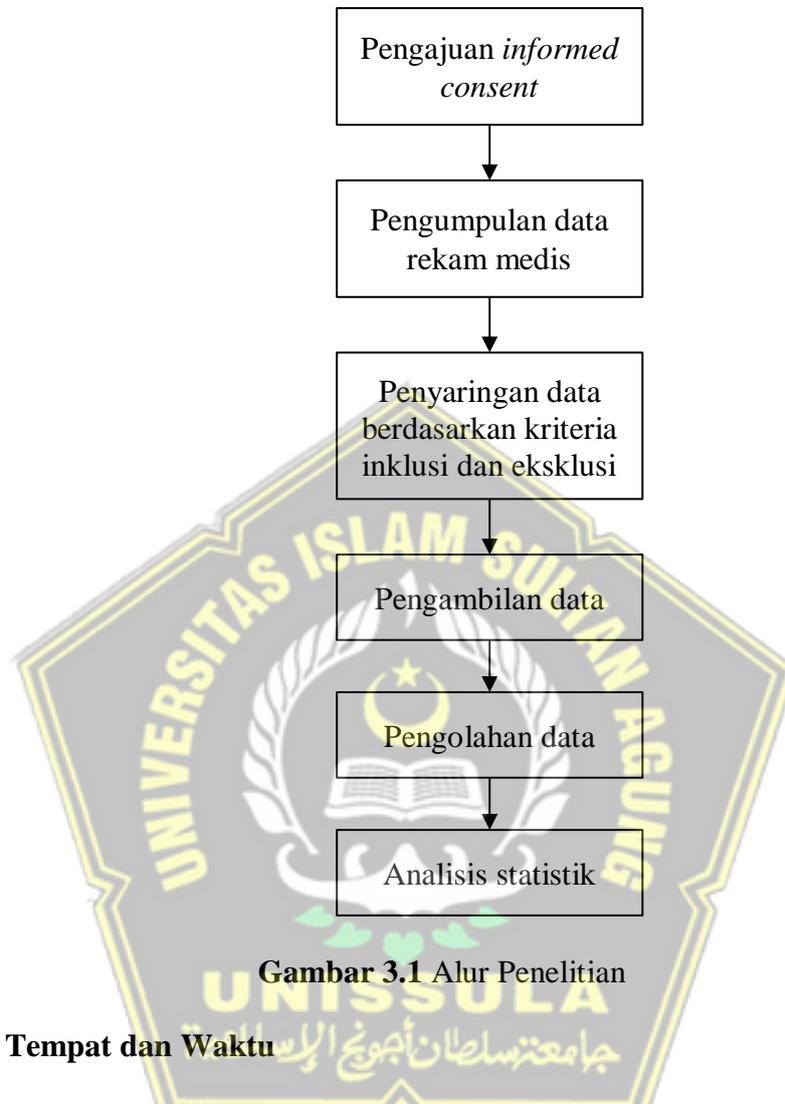
Pengumpulan data penelitian mengenai pasien KNF di RSI Sultan Agung Semarang dilakukan pada Instalasi Rekam Medis. Setelah mengumpulkan data sesuai populasi penelitian, dilakukan penyaringan data berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dalam penelitian ini. Data diambil ketika rekam medis sudah sesuai dengan kriteria inklusi penelitian.

3.5.3. Pengolahan data

Pengolahan data dilakukan dengan memindahkan data rekam medis menjadi data digital di komputer dalam *Microsoft Excel*. Setelah data dirapikan dan dikelompokkan dalam bentuk tabel, data dianalisis secara statistik menggunakan aplikasi *IBM SPSS Statistics*

26.

3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu

Tempat pelaksanaan penelitian ini adalah di Instalasi Rekam Medis, RSI Sultan Agung Semarang. Waktu pelaksanaan penelitian ini adalah pada bulan November 2022.

3.8. Analisis Hasil

Analisis hasil penelitian dilakukan secara univariat dan bivariat. Analisis hasil dilakukan dengan aplikasi *IBM SPSS Statistics 26*. Analisis univariat dilakukan secara deskriptif untuk mengetahui karakteristik

sampel. Penyajian data dalam bentuk tabel distribusi frekuensi bertujuan untuk mengetahui proporsi dari variabel yang diteliti. Analisis bivariat dilakukan dua tahap yang diduga berhubungan atau berkorelasi. Analisis bivariat dilakukan setelah ada perhitungan analisis univariat. Analisis bivariat menunjukkan hubungan variabel independen dengan variabel dependen dengan uji statistik sesuai dengan skala data pada variabel. Penelitian ini menggunakan data nominal pada variabel independen dan variabel dependen dengan hipotesis asosiatif sehingga uji statistik yang digunakan adalah uji koefisien kontingensi dan *Chi Square*. Uji *fisher's exact* dapat digunakan sebagai alternatif uji *Chi Square* yang tidak memenuhi syarat. Hasil uji statistik ini dapat disimpulkan adanya hubungan dua variabel dalam penelitian ini bermakna atau tidak. Teknik ini penilaian kekuatan koefisien korelasi adalah sebagai berikut:

1. 0,00-0,19 = sangat rendah
2. 0,20-0,39 = rendah
3. 0,40-0,59 = sedang
4. 0,60-0,79 = kuat
5. 0,80-1,00 = sangat kuat

Setelah melakukan uji univariat dan bivariat, estimasi resiko relatif dinyatakan dengan OR (*Odds Ratio*). *Odds Ratio* adalah ukuran asosiasi antara faktor resiko dengan kejadian penyakit yang dihitung dari angka kejadian penyakit pada kelompok yang terpapar faktor resiko dibandingkan

dengan angka kejadian penyakit pada kelompok yang tidak terpapar faktor resiko.

Tabel 3.1. Tabel Silang Pada Kelompok Case Control

	Karsinoma nasofaring	Tidak karsinoma nasofaring	Jumlah
Merokok	A	B	A+B
Tidak merokok	C	D	C+D
Jumlah	A+C	B+D	A+B+C+D

Keterangan:

- A = Individu perokok yang mengalami karsinoma nasofaring
 B = Individu perokok yang tidak mengalami karsinoma nasofaring
 C = Individu bukan perokok yang mengalami karsinoma nasofaring
 D = Individu bukan perokok yang tidak mengalami karsinoma nasofaring

Rumus untuk menghitung besarnya resiko terjadinya karsinoma nasofaring pada individu yang merokok adalah:

$$OR = \frac{axd}{bxc}$$

Sehingga, dapat ditarik kesimpulan bahwa,

OR = 1, tidak terdapat asosiasi

OR > 1, adanya paparan dapat meningkatkan faktor resiko

OR < 1, adanya paparan dapat menurunkan faktor resiko

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

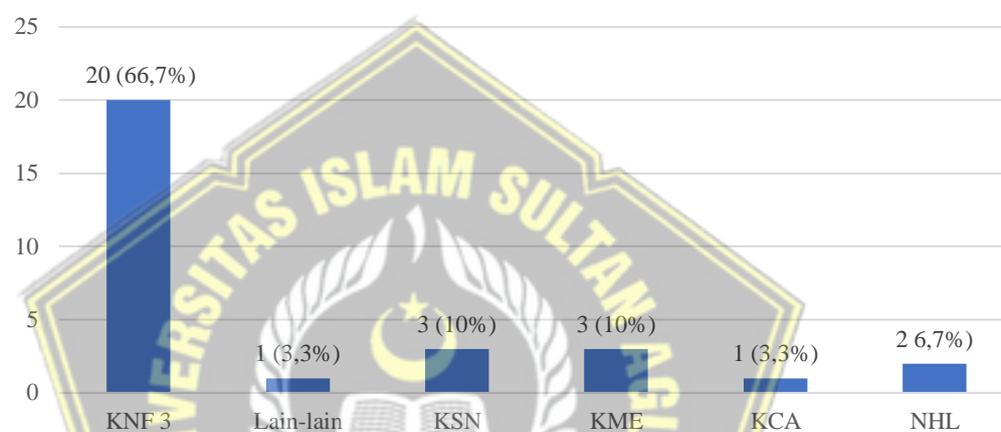
Penelitian *case control* ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara merokok dengan kejadian KNF di RSI Sultan Agung Semarang. Total sampel penelitian ini adalah 30 pasien yang dibagi menjadi kelompok kasus merupakan pasien yang terdiagnosis dengan karsinoma nasofaring sedangkan kontrol merupakan pasien dengan keganasan selain karsinoma nasofaring di Poli THT-KL RSI Sultan Agung Semarang. Sampel yang dipilih adalah laki-laki berusia 30-50 tahun ras Indonesia. Teknik sampling yang digunakan adalah *total sampling* sehingga tidak dilakukan randomisasi. Data didapatkan dari wawancara langsung dan rekam medis pasien. Karakteristik pasien dengan keganasan di Poli THT-KL RSI Sultan Agung Semarang dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Data Usia dan Tingkat Merokok Pada Kelompok Case Control

Karakteristik	Kasus (+)		Kontrol (-)	
	N	%	n	%
Usia				
30-35 tahun	1	3.3	3	10.0
36-45 tahun	12	40.0	3	10.0
46-50 tahun	7	23.3	4	13.3
Tingkat Merokok				
Tidak merokok	7	23.3	9	30.0
Merokok sedang	8	26.7	0	0.0
Merokok berat	5	16.7	1	3.3

Keterangan: Kasus (+) dan Kontrol (-)

Pasien yang dimasukkan dalam penelitian ini sudah sesuai dengan kriteria inklusi usia yaitu antara 30-50 tahun. Tingkat merokok pasien yang datang ke Poli THT-KL RSI Sultan Agung Semarang diklasifikasikan menjadi tidak merokok dan merokok (sedang-berat). Pasien perokok sedang adalah pasien yang merokok < 20 batang sedangkan masuk dalam perokok berat jika ≥ 20 batang.



Gambar 4.1. Jenis Kasus Keganasan di Poli THT-KL RSI Sultan Agung

Keterangan: Pada laki-laki kejadian Karsinoma Nasofaring Stadium 3 (KNF 3), KSN (Karsinoma Sinusnasal), KME (Karsinoma Mukoepidermoid), KCA (Karsinoma Kistik Adenoid), NHL (Limfoma Non-Hodkin) dan Lain-lain (Cephalgia e.c massa nasofaring).

Jenis keganasan di Poli THT-KL RSI Sultan Agung yang ditampilkan di gambar 4.1 dikategorikan menjadi kasus (KNF 3) dan kontrol (KSN, KME, KCA, NHL dan Lain-lain) untuk dapat dilakukan uji chi square dengan tabel 2x2. Syarat uji chi square dapat diterima dengan tabel 2x2 adalah jika setiap *cell* memiliki frekuensi harapan (*expected count*) tidak kurang dari 5.

Tabel 4.2. Hubungan Status Merokok dengan Karsinoma Nasofaring Pada Kelompok Case Control

Status Merokok	Karsinoma Nasofaring				P	C	OR (IK 95%)
	Kasus (+)		Kontrol (-)				
	n	%	n	%			
Merokok	13	43,3	1	3,3	0,007*	0,461	16,714 (1,742-160,350)
Tidak Merokok	7	23,3	9	30,0			

Keterangan: Tanda (*) menandakan nilai signifikan hasil *fisher's exact test*, C= *contingency coefficient*, PR= Prevalance Ratio, IK = Indeks Kepercayaan.

Hasil analisis didapatkan bahwa terdapat 13 (43,3%) pasien karsinoma nasofaring yang memiliki riwayat merokok lebih banyak daripada yang tidak merokok sebanyak 7 (23,3%) pasien. Hasil analisis hubungan dengan *chi square* tidak dapat digunakan karena terdapat 1 *cell* yang memiliki *expected count* kurang dari 5 sehingga analisis dilakukan dengan *fisher's exact test*. Status merokok memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian karsinoma nasofaring ($p < 0,05$) dengan tingkat keeratan sedang. Hasil dari *risk estimate* membuktikan bahwa merokok merupakan faktor resiko dari karsinoma nasofaring (IK 95%= 1,742-160,350). Orang yang merokok 16,714 kali lebih beresiko mengalami karsinoma nasofaring dibandingkan orang yang tidak merokok (OR= 16,714). Berdasarkan analisis statistik yang telah dilakukan, terdapat hubungan antara merokok dengan kejadian KNF di poli THT RSI Sultan Agung Semarang ($r=0,461$, $p=0,007 < p=0,05$).

4.2. Pembahasan

Penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa jumlah responden dalam penelitian ini adalah 30 sampel pasien, dengan jenis kelamin laki-laki serta ras Indonesia dengan kelompok usia paling banyak adalah kelompok 36-45 tahun yang berjumlah 12 kasus (40,0%) sedangkan kelompok usia 46-50 tahun berjumlah 7 kasus (23,3%) dan kelompok usia 30-35 tahun berjumlah 1 kasus (3,3%). Jumlah sampel yang merokok (sedang- berat) yaitu 13 orang (43,4%), lebih banyak apabila dibandingkan dengan tidak merokok yaitu 7 orang (23,3%).

Pada penelitian ini jenis kasus keganasan paling sering di poli THT RSI Sultan Agung Semarang, kasus paling sering ditemui oleh Karsinoma Nasofaring Stadium 3 (KNF 3) yaitu 20 kasus (66,7%), diikuti oleh kasus KSN (Karsinoma Sinusnasal) dan KME (Karsinoma Mukoepidermoid) masing-masing terdapat 3 kasus (10,0%) kemudian kasus NHL (Limfoma Non-Hodkin) yang berjumlah 2 kasus (6,7%) dan untuk yang terakhir yakni KCA (Karsinoma Kistik Adenoid) dan Cephalgia e.c massa nasofaring masing-masing terdapat 1 kasus (3,3%).

Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa pasien yang merokok serta terkena karsinoma nasofaring berjumlah 13 pasien (43,3%) lebih banyak apabila dibandingkan dengan yang tidak merokok sebanyak 7 (23,3%) pasien. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara merokok dengan kejadian KNF di poli THT RSI Sultan Agung Semarang serta membuktikan bahwa merokok merupakan faktor resiko dari karsinoma

nasofaring (IK 95%= 1,742-160,350). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Okekpa *et al.*, 2019) yang menyebutkan bahwa karsinoma nasofaring dapat terjadi karena berbagai faktor resiko salah satunya adalah kebiasaan merokok. Merokok memiliki pengaruh cukup besar dalam kejadian karsinoma nasofaring (Rahman *et al.*, 2015).

Berdasarkan penelitian juga didapatkan bahwa orang yang merokok 16,714 kali lebih beresiko mengalami karsinoma nasofaring dibandingkan orang yang tidak merokok (OR= 16,714). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Long *et al.*, 2017) yang menyebutkan bahwa merokok mampu meningkatkan resiko terjadinya karsinoma nasofaring hingga 2-4 kali lipat. Zat-zat berbahaya yang terkandung di dalam rokok lebih dari 4000 senyawa kimia dan 60 lebih mempunyai sifat karsinogen merupakan pencetus terjadinya karsinoma nasofaring. Kebiasaan merokok yang telah dilakukan sejak usia muda atau sudah lebih dari 40 tahun meningkatkan resiko terjangkit karsinoma nasofaring sebanyak 2 kali lipat.

Hal tersebut didukung oleh pendapat dari (Nasution *et al.*, 2019) yang menyebutkan bahwa mekanisme terjadinya karsinoma nasofaring akibat kebiasaan merokok dimulai dari proses penghisapan asap rokok yang melewati saluran pernafasan atas. Asap rokok sendiri mengandung lebih dari 4000 komponen campuran dan setidaknya terdapat 50 jenis karsinogen di dalamnya. Berbagai karsinogen seperti hidrokarbon aromatik polisiklik, nitrosamine, amina aromatik, aldehid, hidrazin, dan radikal bebas, dapat melekat pada mukosa nasofaring. Karsinogen yang dibawa oleh asap rokok

dapat mendorong terjadinya kanker. Enzim sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) diketahui menjadi enzim aktivasi kanker pada kandungan nitrosamine dan karsinogen lainnya, yang menginisiasi terjadinya karsinoma nasofaring.

Berdasarkan hasil diatas, penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Hardianti *et al.*, 2016) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara faktor resiko merokok dengan kejadian KNF di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung yang menyatakan bahwa pada tahun 2010-2015, ditemukan 482 kasus dengan riwayat faktor resiko KNF tertinggi akibat merokok (50,7%) dengan lama merokok >10 tahun, penggunaan obat nyamuk bakar (43,2%), riwayat mengkonsumsi ikan asin (39,7%), konsumsi alkohol (14,1%), dan riwayat keluarga yang mengalami kanker (7%). Hal tersebut juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh (Antono *et al.*, 2018) yang menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara merokok dengan kejadian KNF di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang yang menyebutkan bahwa pada tahun 2014-2016 KNF paling sering terjadi pada usia paruh baya dengan total sebanyak 108 kasus dengan faktor resiko akibat paparan rokok dan zat karsinogenik secara berkepanjangan dan terus menerus (Antono *et al.*, 2018).

Peneliti menyadari bahwa masih terdapat keterbatasan dalam penelitian yaitu kasus KNF di Poli THT-KL RSI Sultan Agung yang tergolong sedikit sehingga jumlah sampel penelitian menjadi terbatas. Lokasi penelitian yang hanya melibatkan satu rumah sakit menyebabkan keterbatasan jumlah sampel sehingga tidak dapat menunjukkan gambaran

pasien KNF secara luas. Rentang waktu yang terbatas dalam pemilihan sampel juga membatasi jumlah sampel penelitian yang dapat diamati.



BAB V

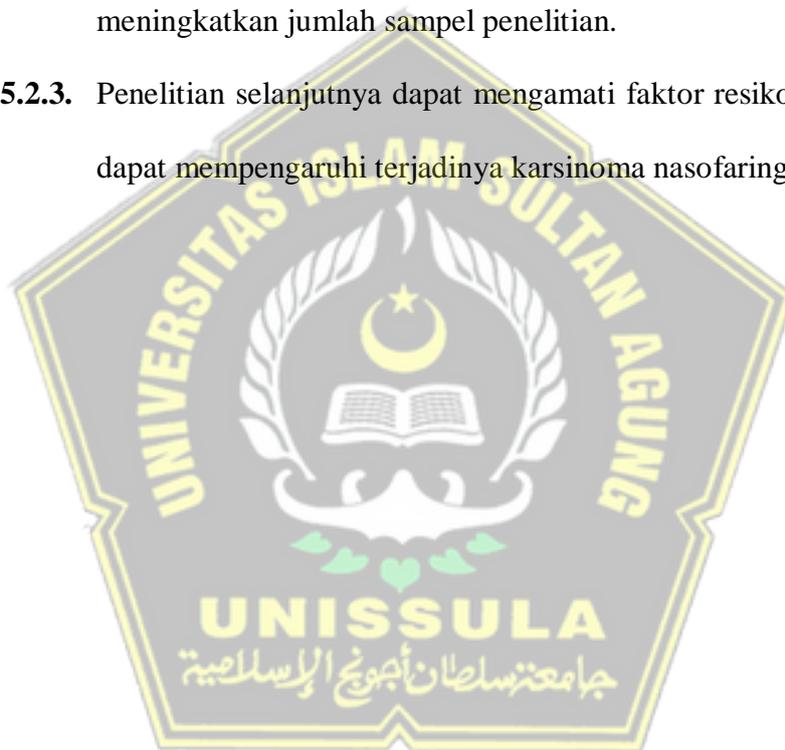
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1.** Terdapat 20 (66,7%) kasus karsinoma nasofaring di bagian Telinga, Hidung dan Tenggorokan (THT-KL) di RSI Sultan Agung Semarang.
- 5.1.2.** Kasus karsinoma nasofaring di bagian Telinga, Hidung dan Tenggorokan (THT-KL) RSI Sultan Agung Semarang kebanyakan adalah orang laki-laki dengan usia 36-45 tahun sebanyak 12 (40%) pasien, usia 46-50 tahun sebanyak 7 (23,3) pasien dan usia 30-35 tahun hanya 1 (3,3%) pasien.
- 5.1.3.** Terdapat hubungan yang signifikan antara merokok dengan kejadian KNF. Orang yang merokok memiliki resiko 17 kali lebih beresiko mengalami karsinoma nasofaring.
- 5.1.4.** Jumlah kejadian karsinoma nasofaring terkait stadium yang ditemukan di bagian Telinga, Hidung dan Tenggorokan (THT-KL) di RSI Sultan Agung Semarang adalah stadium 3.
- 5.1.5.** Tingkat keeratan hubungan antara merokok dengan kejadian karsinoma nasofaring adalah sedang yang ditemukan di bagian Telinga, Hidung dan Tenggorokan (THT-KL) di RSI Sultan Agung Semarang.

5.2. Saran

- 5.2.1. Penelitian selanjutnya dapat meneliti sampel pasien KNF dalam beberapa rumah sakit pada suatu daerah sehingga dapat meningkatkan jumlah sampel penelitian.
- 5.2.2. Penelitian selanjutnya dapat meningkatkan rentang waktu yang digunakan dalam kriteria inklusi sampel penelitian sehingga meningkatkan jumlah sampel penelitian.
- 5.2.3. Penelitian selanjutnya dapat mengamati faktor resiko lainnya yang dapat mempengaruhi terjadinya karsinoma nasofaring.



DAFTAR PUSTAKA

- Adham, M., Kurniawan, A. N., Muhtadi, A. I., Roezin, A., Hermani, B., Gondhowiardjo, S., Bing Tan, I., & Middeldorp, J. M. (2012). Nasopharyngeal carcinoma in indonesia: Epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chinese Journal of Cancer*, 31(4), 185–196.
- Agaoglu, F. Y., Dizdar, Y., Dogan, O., Alatli, C., Ayan, I., Savci, N., Tas, S., Dalay, N., & Altun, M. (2004). P53 Overexpression in Nasopharyngeal Carcinoma. *In Vivo*, 18(5).
- Alni Diniati, Wiwit Ade FW, H. (2016). Distribusi Keganasan Nasofaring Berdasarkan Pemeriksaan Histopatologi Pada Rumah Sakit Di Kota Pekanbaru Tahun 2009-2013. *Distribusi Keganasan Nasofaring Berdasarkan Pemeriksaan Histopatologi Pada Rumah Sakit Di Kota Pekanbaru Tahun 2009-2013*, 3(9), 1689–1699.
- Amanah, N. S. (2020). *Wellness And Healthy Magazine Faktor-faktor penyebab terjadinya karsinoma nasofaring (KNF)*. 2(1), 113. <https://wellness.journalpress.id/wellness>.
- Andi, B., & Nani, I. J. (2020). Retrospective Review of Nasofaring Carcinoma in Wahidin Sudirohusodo General Hospital on 2011-2019 Period. *International Journal of Nasopharyngeal Carcinoma (IJNPC)*, 02 No.3, 82–84. <https://doi.org/10.32734/ijnpc.v2i03.4400>
- Antono, D., Muyassaroh, M., Satriawan, R., & Sari, R. (2018). Cranial nerve disorder on nasopharyngeal cancer patient at Dr.Kariadi Hospital Semarang 2014-2016. *Bali Medical Journal*, 7, 346. <https://doi.org/10.15562/bmj.v7i2.866>
- Azizah, N. (2014). *Hubungan antara Konsumsi Ikan Asin, Ikan/Daging Asap, dan Makanan Berkaleng dengan Karsinoma Nasofaring*.
- Baba, M., & Patel, A. (2016). Atypical presentation of nasopharyngeal carcinoma. *Hematology & Transfusion International Journal*, Volume 2(Issue 4).
- Barrett, D., et al. (2019). Past and Recent Salted Fish and Preserved Food Intakes Are Weakly Associated with Nasopharyngeal Carcinoma Risk in Adults in Southern China. *The Journal of Nutrition*, 149(9): 1596-1605.
- Bustam, F. P., Berawi, K. N., Wahyudo, R., Kedokteran, F., Lampung, U., Fisiologi, B., Kedokteran, F., & Lampung, U. (2018). Konsumsi ikan asin sebagai faktor resiko pada pasien karsinoma nasofaring. *Medula*, 8(1), 1–6.

- Chan, K. C. A., Hung, E. C. W., Woo, J. K. S., Chan, P. K. S., Leung, S. F., Lai, F. P. T., Cheng, A. S. M., Yeung, S. W., Chan, Y. W., Tsui, T. K. C., Kwok, J. S. S., King, A. D., Chan, A. T. C., Van Hasselt, A. C., & Lo, Y. M. D. (2013). Early detection of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA analysis in a surveillance program. *Cancer*, *119*(10), 1838–1844.
- Chang, E. T., & Adami, H. O. (2006). The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *15*(10), 1765–1777.
- Chang, E. T., Ye, W., Zeng, Y. X., & Adami, H. O. (2021). The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, *30*(6), 1035-1047.
- Chen, Y. P., Chan, A. T. C., Le, Q. T., Blanchard, P., Sun, Y., & Ma, J. (2019). Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*, *394*(10192), 64–80.
- Cunningham, R. L. (2012). What are the Possible Implications for Androgen Replacement Therapy on Central Nervous System Function in Aging Men? *Journal of Steroids & Hormonal Science*, *01*(S2), 2–3.
- Diniati, A., Fidiawati, W. A., & Harianto, H. (2016). Distribusi Keganasan Nasofaring Berdasarkan Pemeriksaan Histopatologi pada Rumah Sakit di Kota Pekanbaru Tahun 2009-2013 - Neliti. *Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Riau*, *3* (1).
- Diva, P., Suta, D., Andi, K., Saputra, D., Wulan, S., & Sutanegara, D. (2019). Profil Penderita Kanker Nasofaring Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Periode Januari – Desember Tahun 2014. *E-Jurnal Medika*, *8*(2), 1–14.
- Erfinawati, Erna Kadrianti, M. B. (2014). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Karsinoma Nasofaring (Knf) Di Rsup Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Diagnosis*.
- Estania, A., Sulistyono, H., Wahyono, D. (2017). Ekspresi Relatif mRNA BRLF1 Epstein-Barr Virus dari Biopsi Jaringan Tumor dalam Blok Parafin sebagai Petanda Biologi Patogenesis Karsinoma Nasofaring. *Biosfera*. *34*(2): 59-66.
- Faiza, S., Rahman, S., & Asri, A. (2016). Karakteristik Klinis dan Patologis Karsinoma Nasofaring di Bagian THT-KL RSUP Dr.M.Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, *5*(1).
- Farhat, F., Daulay, E., Chrestella, J. (2019). The Role of CYP2E1 Polymorphism in the Activation of Procarcinogen Metabolism of Nasopharyngeal Carcinoma. *IJNPC*. *1*(3): 107-109.

- Firdaus, M. A., & Prijadi, J. (2011). Kemoterapi Neoadjuvan pada Karsinoma Nasofaring. *Fakultas Kedokteran Universitas Andalas*, 1–11.
- Fitria, E. Z. C., Rumastika, N. S., & Wulandari, P. (2020). Association Between Risk Faktors with The Event of Nasopharynx Carcinoma in Soebandi Hospital Period Of January 2017- March 2019. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 6(3), 130.
- Ganguly, S., Biswas, B., Gosh, J., & Dabkara, D. (2018). Efficacy and tolerability of bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *South Asian Journal of Cancer*, 7(2), 171–174.
- Guo, X., Johnson, R. C., Deng, H., Liao, J., Guan, L., Nelson, G. W., Tang, M., Zheng, Y., De The, G., O'Brien, S. J., Winkler, C. A., & Zeng, Y. (2009). Evaluation of non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 124(12), 2942.
- Handayani, R., Afriani Dewi, Y. dan Madani, D. Z. (2020) “Prevalence of Nasopharyngeal Carcinoma Patients in Departement of Orl-Hns Hasan Sadikin General Hospital 2010 -2017,” *International Journal of Nasopharyngeal Carcinoma (Ijnpc)*, 2(1), hal. 01–03. doi: 10.32734/ijnpc.v2i01.3191.
- Hanum, W., Farhat, F. dan Nasution, T. A. (2020) “Hubungan Iga Anti-Vca Evb Dengan Gambaran Histopatologi Pada Penderita Karsinoma Nasofaring,” *Indonesian Journal for Health Sciences*, 4(2), hal. 51. doi: 10.24269/ijhs.v4i2.2088.
- Hardianti, R. A., Yussy, A., & Dewi, M. (2016). *Faktor Resiko Karsinoma Nasofaring di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung*.
- Hardiati, R. H. (2022). *Klasifikasi, Faktor Resiko, Tatalaksana dan Komplikasi Kanker Nasofaring*. 22(1), 304–307. <https://doi.org/10.33087/jiubj.v22i1.1780>
- Juranić, B., Mikšić, Š., Rakošec, Ž., & Vuletić, S. (2018). Smoking Habit and Nicotine Effects. In (Ed.), *Smoking Prevention and Cessation*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.77390>
- Kontny, U., Rodriguez-Galindo, C., Orbach, D., & Casanova, M. (2022). Nasopharyngeal Carcinoma. *Pediatric Oncology*, 79–97. https://doi.org/10.1007/978-3-030-92071-5_10.
- KPKN. (2017). Kanker Nasofaring. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Nasofaring*, 148, 1–77.

- KPKN Kemenkes RI. (2018). Panduan Penatalaksanaan Kanker Nasofaring. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, 1–44.
- Kurniawan, A. (2000). Pathology of nasopharyngeal carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho*, 27, 350-353.
- Kuswandi, A., Kuswandi, N. H., Kasim, M., Tan'im, T., & Wulandari, M. (2020). Karakteristik Histopatologi dan Stadium Klinis Kanker Nasofaring. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 11(1), 243–251. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v11i1.259>
- Li, W., Ray, R. M., Gao, D. L., Fitzgibbons, E. D., Seixas, N. S., Camp, J. E., Wernli, K. J., Astrakianakis, G., Feng, Z., Thomas, D. B., & Checkoway, H. (2006). Occupational risk factors for nasopharyngeal cancer among female textile workers in Shanghai, China. *Occupational and Environmental Medicine*, 63(1), 39–44. <https://doi.org/10.1136/oem.2005.021709>
- Lin, J., et al. (2021). Smoking and nasopharyngeal cancer: individual data meta-analysis of six prospective studies on 334 935 men. *International Journal of Epidemiology*, 50(3): 975-986.
- Linton, R. E., Daker, M., Khoo, A. S. B., Choo, D. C. Y., Viljoen, M., & Neilsen, P. M. (2021). Nasopharyngeal carcinoma among the Bidayuh of Sarawak, Malaysia: History and risk factors. *Oncology letters*, 22(1), 1-8.
- Liu, Y., Dai, M., Bi, Y., Xu, M., Xu, Y., Li, M., Wang, T., Huang, F., Xu, B., Zhang, J., Li, X., Wang, W., & Ning, G. (2013). Active smoking, passive smoking, and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population-based study in China. *Journal of Epidemiology*, 23(2), 115–121. <https://doi.org/10.2188/jea.je20120067>
- Long, M., Fu, Z., Li, P., & Nie, Z. (2017). Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of epidemiological studies. *BMJ Open*, 7(10), 14–17. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016582>
- Lu, J. J. (Jiade J. ., Cooper, J. S., & Lee, A. W. M. (Anne W. M. . (2010). *Nasopharyngeal cancer : multidisciplinary management*. Springer.
- Lu, X., Wang, F. L., Guo, X., Wang, L., Zhang, H. B., Xia, W. X., Li, S. W., Li, N. W., Qian, C. N., & Xiang, Y. Q. (2013). Favorable prognosis of female patients with nasopharyngeal carcinoma. *Chinese journal of cancer*, 32(5), 283–288. <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10058>
- Maubere, F., & Nuaba, I. G. A. (2014). Poliklinik Telinga Hidung Tenggorokkan-Kepala Leher Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Pada Bulan November-Desember 2014. *Ojs Unud*, 1–18.

- Milic M, Gazibara T, Pekmezovic T, Kusic Tepavcevic D, Maric G, Popovic A, et al. (2020) Tobacco smoking and health-related quality of life among university students: Mediating effect of depression. *PLoS ONE*, 15(1): 1-18.
- Mimi C.Yu, J.-M. (2002). Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Seminars in Cancer Biology*, 12(6).
- Munir, D. (2007). Asosiasi antara Alel Gen HLA-DRBI dan HLA-DQBI dengan Kerentanan Timbulnya Karsinoma Nasofaring pada Suku Batak. *Disertasi.Sekolah Pasca Sarjana Universitas Sumatera Utara Medan*, 238–240.
- Okekpa, S. I., Mydin, R. B. S., Mangantig, E., Azmi, N. S. A., Zahari, S. N. S., Kaur, G., & Musa, Y. (2019). Nasopharyngeal carcinoma (NPC) risk factors: a systematic review and meta-analysis of the association with lifestyle, diets, socioeconomic and sociodemographic in Asian region. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 20(11), 3505.
- Purwanto, H. (2015). Hubungan Usia dan Jenis Kelamin dengan Kejadian Karsinoma Nasofaring Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2013-2014. *Jurnal Medika Malahayati*, 2(3), 146–150.
- Putri, esha brilliam. (2011). Nasofaring Di Departemen Ilmu Kesehatan Tht-Kl Fkup / Rsup Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Karakteristik Penderita Karsinoma Nasofaring Di Departemen Ilmu Kesehatan Tht-Kl Fkup/Rsup Dr. Hasan Sadikin Bandung Periode Tahun 2006 - 2010 Skripsi*, 1–64.
- Rahman, S., Budiman, B. J., & Subroto, H. (2015). Faktor Resiko Non Viral Pada Karsinoma Nasofaring. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 4(3), 988–995.
- Rakhmawulan, I. A., Dewi, Y. A., & Nasution, N. (2015). Profile of Head and Neck Cancer Patients at Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung. *Althea Medical Journal*, 2(4). <https://doi.org/10.15850/AMJ.V2N4.630>
- Ryan, H., Trosclair, A., & Gfroerer, J. (2012). Adult current smoking: differences in definitions and prevalence estimates--NHIS and NSDUH. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012(9): 1-12.
- Salsabila, N., Indraswari, N., Sujatmiko, B. (2022). Gambaran Kebiasaan Merokok di Indonesia Berdasarkan Indonesia Family Life Survey 5 (IFLS 5). *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*, 7(1): 13-23.
- Shah AB, N. S. (2022). Nasopharyngeal Carcinoma. *National Library Of Medicine*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554588/>
- Soleimani, Farshid & Dobaradaran, Sina & De-la-Torre, Gabriel & Schmidt,

- Torsten & Saeedi, Reza. (2021). Content of toxic components of cigarette, cigarette smoke vs cigarette butts: A comprehensive systematic review. *Science of The Total Environment*. 813. 152667. 10.1016/j.scitotenv.2021.152667.
- Svajdova, M., Sicak, M., Dubinsky, P., Slavik, M., Slampa, P. dan Kazda, T. (2020) "Recurrent nasopharyngeal cancer: Critical review of local treatment options including recommendations during the COVID-19 pandemic," *Cancers*, hal. 1–19. doi: 10.3390/cancers12123510.
- Tambunan, N. S., & Lukito, J. S. (2019). Hubungan Tumor-infiltrating Lymphocytes (TILs) dan Ekspresi Immunohistokimia Vascular Endothelial Growth Faktor (VEGF) dengan Jenis Histopatologi dan Stadium Klinis Karsinoma Nasofaring. In *Soekimin, Joko S. Lukito* (Vol. 33, Issue 1).
- Tang, Q. N., Tang, L. Q., Liu, L. T., Wen, D. X., Lu, Z. J., Ou, G. P., ... & Mai, H. Q. (2021). Efficacy of Transnasal Endoscopic Fine-Needle Aspiration Biopsy in Diagnosing Submucosal Nasopharyngeal Carcinoma. *The Laryngoscope*, 131(8), 1798-1804.
- The Global Cancer Observatory. (2020). Cancer Incident in Indonesia. *International Agency for Research on Cancer*, 858, 1–2.
- Wang, Y., Zhang, Y., Ma, S. (2013). Racial Differences in Nasopharyngeal Carcinoma in the United States. *Cancer Epidemiol*, 37(6): 1-15.
- West R. (2017). Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychology & Health*, 32(8), 1018–1036. <https://doi.org/10.1080/08870446.2017.1325890>
- Whitson, M. R., & Mayo, P. H. (2016). Ultrasonography in the emergency department. *Critical Care*, 20(1).
- Widiastuti. (2019). Karsinoma Nasofaring Kadar Bcl-2, Cd44 Dan Vegf. Surakarta. Edisi 1. ISBN 978-602-397-316-3.
- Xie, S. H., Yu, I. T. S., Tse, L. A., Mang, O. W. K. dan Yue, L. (2013) "Sex difference in the incidence of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong 1983-2008: Suggestion of a potential protective role of oestrogen," *European Journal of Cancer*, 49(1), hal. 150–155. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.004.
- Yang, X., Diehl, S., Pfeiffer, R., Chen, C. J., Hsu, W. L., Dosemeci, M., Cheng, Y. J., Sun, B., Goldstein, A. M., & Hildesheim, A. (2005). Evaluation of risk factors for nasopharyngeal carcinoma in high-risk nasopharyngeal carcinoma families in Taiwan. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored*

by the American Society of Preventive Oncology, 14(4), 900–905.

Zhu, Y., Song, X., Li, R., Quan, H., Yan, L. (2019). Assessment of Nasopharyngeal Cancer in Young Patients Aged ≤ 30 Years. *Front. Oncol.* 9:1179. doi: 10.3389/fonc.2019.01179.

