

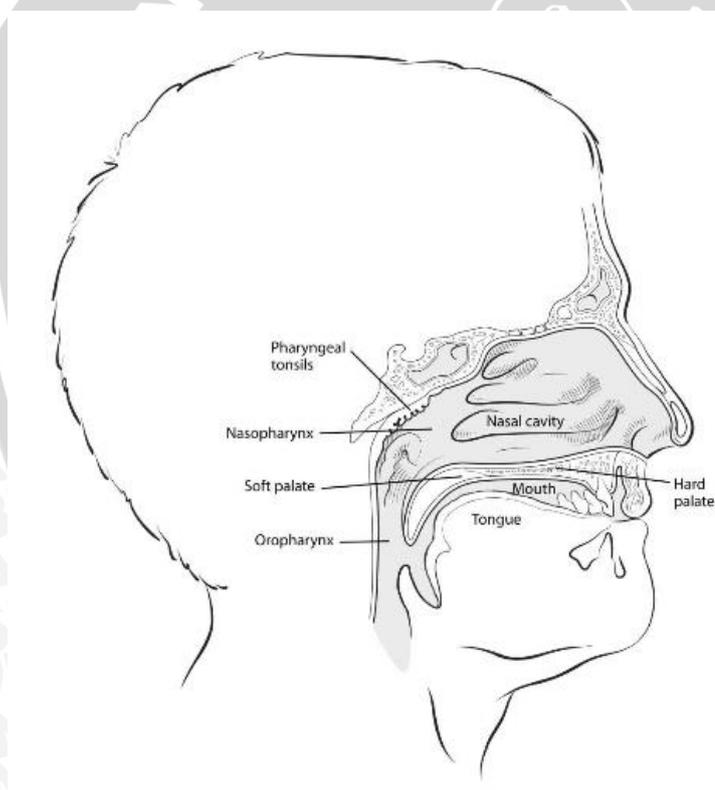
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karsinoma Nasofaring

2.1.1 Anatomi Nasofaring

Nasofaring merupakan suatu ruangan yang berbentuk mirip kubus, terletak dibelakang rongga hidung. Diatas tepi bebas palatum molle yang berhubungan dengan rongga hidung dan ruang telinga melalui koana dan tuba eustachius. Atap nasofaring dibentuk oleh dasar tengkorak, tempat keluar dan masuknya saraf otak dan pembuluh darah (Roberston, 2005)



Gambar 2.1. Batas-batas Nasofaring (American Cancer Society, 2013)

Dasar nasofaring dibentuk oleh permukaan atas palatum molle. Dinding depan dibentuk oleh koana dan septum nasi dibagian belakang. Bagian belakang berbatasan dengan ruang retrofaring, fascia prevertebralis dan otot dinding faring.

Pada dinding lateral terdapat orifisium yang berbentuk segitiga, sebagai muara tuba eustachius dengan batas superoposterior berupa tonjolan tulang rawan yang disebut torus tubarius. Sedangkan kearah superior terdapat fossa rossenmuller atau resessus lateral (Roberstston, 2005)

2.1.2 Etiologi

Meskipun penelitian untuk mengetahui penyebab penyakit ini telah dilakukan diberbagai negara dan telah memakan biaya yang tidak sedikit, namun sampai sekarang penyebab pasti belum diketahui. Dikatakan bahwa beberapa faktor saling berkaitan sehingga akhirnya disimpulkan bahwa penyebab penyakit ini adalah multifaktor. Keganasan ini berhubungan dengan infeksi EBV (Epstein Barr Virus) karena titer anti EBV yang lebih tinggi didapatkan pada hampir semua pasien. Kaitan antara virus Epstein-Barr dan konsumsi ikan asin dikatakan sebagai penyebab utama timbulnya penyakit ini. Virus tersebut dapat masuk ke dalam tubuh dan tetap tinggal disana tanpa menyebabkan suatu kelainan dalam jangka waktu yang lama. Untuk mengaktifkan virus ini dibutuhkan suatu mediator. Sebagai contoh, kebiasaan untuk mengkonsumsi ikan asin secara terus-menerus mulai dari masa kanakkanak, merupakan mediator utama yang dapat mengaktifkan virus ini sehingga menimbulkan karsinoma nasofaring. (Suwito S, 2002). Mediator yang dianggap berpengaruh untuk timbulnya karsinoma nasofaring ialah:

1. Zat Nitrosamin. Didalam ikan asin terdapat nitrosamin yang ternyata merupakan mediator penting. Nitrosamin juga ditemukan dalam ikan / makanan yang diawetkan di Greenland juga pada "Quadid " yaitu daging kambing yang

dikeringkan di Tunisia, dan sayuran yang difermentasi (asinan) serta taoco di Cina.

2. Keadaan sosial ekonomi yang rendah, lingkungan dan kebiasaan hidup. Dikatakan bahwa udara yang penuh asap di rumah-rumah yang kurang baik ventilasinya di Cina, Indonesia dan Kenya, meningkatkan jumlah kasus KNF. Di Hongkong, pembakaran dupa rumah-rumah juga dianggap berperan dalam menimbulkan KNF.

3. Sering kontak dengan zat yang dianggap bersifat karsinogen yaitu zat yang dapat menyebabkan kanker, antara lain Benzopyrene, Benzoathracene (sejenis Hidrokarbon dalam arang batubara), gas kimia, asap industri, asap kayu dan beberapa ekstrak tumbuhan -tumbuhan.

4. Ras dan keturunan. Kejadian KNF lebih tinggi ditemukan pada keturunan Mongoloid dibandingkan ras lainnya. Di Asia terbanyak adalah bangsa Cina, baik yang negara asalnya maupun yang perantauan. Ras melayu yaitu Malaysia dan Indonesia termasuk yang banyak terkena.

5. Radang Kronis di daerah nasofaring. Dianggap dengan adanya peradangan, mukosa nasofaring menjadi lebih rentan terhadap karsinogen lingkungan.

2.1.3 Gejala Karsinoma Nasofaring

Gejala dan tanda karsinoma nasofaring yang sering berupa benjolan di leher (78%),obstruksi hidung (35,5%), epistaksis (27,5%) dan diplopia.Termasuk adenopati leher, epistaksis, otitis media efusi, gangguan pendengaran unilateral atau bilateral,hidung tersumbat, paralisis nervus kranial, *retrosphenoidal syndrome of Jacod* (kesulitan ekspresi wajah, masalah gerakan mata dan

rahang), *retroparotidian syndrome of Villaret* (sulit mengunyah, gangguan gerakan lidah dan leher), nyeri telinga yang menjalar. Seperempat pasien karsinoma nasofaring mengalami gangguan nervus kranial, 28,8% mengenai nervus V, 26,9 % mengenai nervus VI dan 25% mengenai nervus X.3 (Ariwibowo, 2013).

2.1.3.1 Gejala Dini

Karena KNF bukanlah penyakit yang dapat disembuhkan, maka diagnosis dan pengobatan yang sedini mungkin memegang peranan penting untuk mengetahui gejala dini KNF dimana tumor masih terbatas di rongga nasofaring.

Gejala telinga :

- Sumbatan tuba eustachius / kataralis. Pasien mengeluh rasa penuh di telinga, rasa berdengung kadang-kadang disertai dengan gangguan pendengaran. Gejala ini merupakan gejala yang sangat dini.
- Radang telinga tengah sampai perforasi membran timpani. Keadaan ini merupakan kelainan lanjutan yang terjadi akibat penyumbatan muara tuba, dimana rongga telinga tengah akan terisi cairan. Cairan yang diproduksi makin lama makin banyak, sehingga akhirnya terjadi perforasi membran timpani dengan akibat gangguan pendengaran.

Gejala Hidung:

- Epistaksis

Dinding tumor biasanya rapuh sehingga oleh rangsangan dan sentuhan dapat terjadi perdarahan hidung atau epistaksis. Keluarnya darah ini biasanya berulang-ulang, jumlahnya sedikit dan seringkali bercampur dengan ingus, sehingga berwarna kemerahan.

- Sumbatan hidung

Sumbatan hidung yang menetap terjadi akibat pertumbuhan tumor ke dalam rongga hidung dan menutupi koana. Gejala menyerupai pilek kronis, kadang kadang disertai dengan gangguan penciuman dan adanya ingus kental. Gejala telinga dan hidung ini bukan merupakan gejala yang khas untuk penyakit ini, karena juga dijumpai pada infeksi biasa, misalnya pilek kronis, sinusitis dan lainlainnya. Epistaksis juga sering terjadi pada anak yang sedang menderita radang. Hal ini menyebabkan keganasan nasofaring sering tidak terdeteksi pada stadium dini (Prijadi, 2009)

2.1.3.2 Gejala Lanjut

- Pembesaran kelenjar limfe leher.

Tidak semua benjolan leher menandakan penyakit ini. Yang khas jika timbulnya di daerah samping leher, 3-5 cm di bawah daun telinga dan tidak nyeri. Benjolan biasanya berada di level II-III dan tidak dirasakan nyeri, karenanya sering diabaikan oleh pasien. Sel-sel kanker dapat berkembang terus, menembus kelenjar dan mengenai otot di bawahnya. Kelenjarnya menjadi lekat pada otot dan sulit digerakan. Keadaan ini merupakan gejala yang lebih lanjut. Pembesaran kelenjar limfe leher merupakan gejala utama yang mendorong pasien datang ke dokter.

- Gejala akibat perluasan tumor ke jaringan sekitar

Karena nasofaring berhubungan dengan rongga tengkorak melalui beberapa lubang, maka gangguan beberapa saraf otak dapat terjadi, seperti penjalaran tumor melalui foramen laserum akan mengenai saraf otak ke III, IV, VI dan dapat juga mengenai saraf otak ke-V, sehingga

dapat terjadi penglihatan ganda (diplopia). Proses karsinoma nasofaring yang lanjut akan mengenai saraf otak ke IX, X, XI, dan XII jika penjalaran melalui foramen jugulare, yaitu suatu tempat yang relatif jauh dari nasofaring. Gangguan ini sering disebut dengan sindrom *Jackson*. Bila sudah mengenai seluruh saraf otak disebut sindrom unilateral. Dapat juga disertai dengan destruksi tulang tengkorak dan bila sudah terjadi demikian biasanya prognosisnya buruk

- Gejala akibat metastasis

Sel-sel kanker dapat ikut bersama aliran limfe atau darah, mengenai organ tubuh yang letaknya jauh dari nasofaring, hal ini yang disebut metastasis jauh. Yang sering ialah pada tulang, hati dan paru. Jika ini terjadi menandakan suatu stadium dengan prognosis sangat buruk (Prijadi, 2009)

2.1.4 Diagnosis

Penegakan diagnosis pasti serta stadium tumor dengan cara anamnesis/pemeriksaan fisik, pemeriksaan nasofaring, biopsi nasofaring, pemeriksaan patologi anatomi, pemeriksaan radiologi, pemeriksaan neurooftalmologi, pemeriksaan serologi. Diagnosis KNF dapat ditegakkan berdasarkan hasil biopsi. Pemeriksaan radiologi CT-scan daerah kepala dan leher dapat mengetahui tumor primer dan arah perluasannya. Diagnosa pasti ditegakkan dengan melakukan biopsi nasofaring. Pasien yang kooperatif dengan massa yang jelas dapat dilakukan biopsi dengan anestesi lokal, nasoendoskop kaku, dan biopsi forsepe panjang (Ariwibowo, 2013).

2.1.5 Staging

Penentuan stadium yang terbaru berdasarkan atas kesepakatan UICC pada tahun 2002 adalah sebagai berikut:

Tabel 2.1 Stadium karsinoma nasofaring

Stadium	TNM
Stadium 0	T1s N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II a	T2a N0 M0
Stadium II b	T1 N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0,N1 M0
Stadium III	T1 N2 M0 T2a,T2b N2 M0 T3 N2 M0
Stadium IVa	T4 N0,N1,N2 M0
Stadium IV b	semua T N3 M0
Stadium IV c	semua T semua N M1

Sumber : UICC tahun 2002

- T menggambarkan keadaan tumor primer, besar dan perluasannya.
 - o T1 : Tumor terbatas pada nasofaring
 - o T2 : Tumor meluas ke orofaring dan atau fosa nasal
 - T2a : Tanpa perluasan ke parafaring
 - T2b : Dengan perluasan ke parafaring
 - o T3 : Invasi ke struktur tulang dan atau sinus paranasal
 - o T4 : Tumor meluas ke intrakranial dan atau mengenai saraf otak, fosa infratemporal hipofaring atau orbita
- N menggambarkan kelenjar limfe regional
 - o N0 : Tidak ada pembesaran kelenjar
 - o N1 : Terdapat pembesaran kelenjar ipsilateral < 6 cm
 - o N2 : Terdapat pembesaran kelenjar bilateral < 6 cm

- N3 : Terdapat pembesaran kelenjar > 6 cm atau ekstensi ke supraklavikular.
- M menggambarkan metastasis jauh
 - M0 : Tak ada metastasis jauh
 - M1 : Terdapat Metastasis jauh

2.1.6 Terapi Karsinoma Nasofaring

Untuk terapi karsinoma nasofaring, radioterapi masih merupakan pengobatan utama. Sedangkan pengobatan tambahan yang diberikan dapat berupa diseksi leher (pembedahan), pemberian tetrasiklin, faktor transfer, interferon, kemoterapi seroterapi, vaksin dan antivirus. Semua pengobatan tambahan ini masih dalam pengembangan, sedangkan kemoterapi masih tetap terbaik sebagai terapi ajuvan (tambahan). Berbagai macam kombinasi dikembangkan, yang terbaik sampai saat ini adalah kombinasi dengan Cisplatinum sebagai inti (Roezin, 2007)

2.1.6.1 Radioterapi

Sampai saat ini radioterapi masih memegang peranan penting dalam penatalaksanaan KNF. Modalitas utama untuk KNF adalah radioterapi dengan atau tanpa kemoterapi. Radioterapi adalah metode pengobatan penyakit maligna dengan menggunakan sinar peng-ion, bertujuan untuk mematikan sel-sel tumor sebanyak mungkin dan memelihara jaringan sehat disekitar tumor agar tidak menderita kerusakan terlalu berat. Karsinoma nasofaring bersifat radioresponsif sehingga radioterapi tetap merupakan terapi terpenting. Jumlah radiasi untuk keberhasilan melakukan radioterapi adalah 5.000 sampai 7.000 cGy (Wolden SL, 2001).

2.1.6.2 Pembedahan (Operasi)

Tindakan operasi pada penderita KNF berupa diseksi leher radikal dan nasofaringektomi. Diseksi leher dilakukan jika masih terdapat sisa kelenjar paska radiasi atau adanya kekambuhan kelenjar dengan syarat bahwa tumor primer sudah dinyatakan bersih yang dibuktikan melalui pemeriksaan radiologi. Nasofaringektomi merupakan suatu operasi paliatif yang dilakukan pada kasus-kasus yang kambuh atau adanya residu pada nasofaring yang tidak berhasil diterapi dengan cara lain (Munir, 2007).

2.1.6.3 Kemoterapi

Secara definisi kemoterapi adalah golongan obat-obatan yang dapat menghambat pertumbuhan kanker atau bahkan membunuh sel kanker. Obat-obat anti kanker dapat digunakan sebagian terapi tunggal (*active single agents*), tetapi pada umumnya berupa kombinasi karena dapat lebih meningkatkan potensi sitotoksik terhadap sel kanker. Selain itu sel – sel yang resisten terhadap salah satu obat mungkin sensitif terhadap obat lainnya. Dosis obat sitostatika dapat dikurangi sehingga efek samping menurun. Beberapa regimen kemoterapi yang antara lain cisplatin, 5-Fluorouracil , methotrexate, paclitaxel dan docetaxel. Tujuan kemoterapi untuk menyembuhkan pasien dari penyakit tumor ganas (Prijadi, 2009).

2.1.6.3.1 Jenis Pemberian Kemoterapi

Menurut Prijadi (2009), kemoterapi bisa digunakan untuk mengatasi tumor secara lokal dan juga untuk mengatasi sel tumor apabila ada metastasis jauh.

a. Kemoterapi adjuvan

Pemberian kemoterapi diberikan setelah pasien dilakukan radioterapi. Tujuannya untuk mengatasi kemungkinan metastasis jauh dan meningkatkan kontrol lokal. Terapi adjuvan tidak dapat diberikan begitu saja tetapi memiliki indikasi yaitu bila setelah mendapat terapi utamanya yang maksimal ternyata:

- Kanker masih ada, dimana biopsi masih positif.
- Kemungkinan besar kanker masih ada, meskipun tidak ada bukti secara makroskopis.
- Pada tumor dengan derajat keganasan tinggi (oleh karena tingginya resiko kekambuhan dan metastasis jauh) (Suwito S, 2002)

b. **Kemoterapi neoadjuvan**

Pemberian kemoterapi adjuvant yang dimaksud adalah pemberian sitostatika lebih awal yang dilanjutkan pemberian radiasi. Maksud dan tujuan pemberian kemoterapi neoadjuvan untuk mengecilkan tumor yang sensitif sehingga setelah tumor mengecil akan lebih mudah ditangani dengan radiasi. Kemoterapi neoadjuvan telah banyak dipakai dalam penatalaksanaan kanker kepala dan leher. Alasan utama penggunaan kemoterapi neoadjuvan pada awal perjalanan penyakit adalah untuk menurunkan beban sel tumor sistemik pada saat terdapat sel tumor yang resisten. Vaskularisasi intak sehingga perjalanan ke daerah tumor lebih baik. Terapi bedah dan radioterapi seperti ini akan memberi hasil yang lebih baik jika diberikan pada tumor berukuran lebih kecil. Teori ini dapat disingkirkan karena akan terjadi peningkatan efek samping, durasinya, dan beban biaya perawatan yang meningkat. Dan yang lebih penting, sel yang bertahan setelah kemoterapi akan menjadi lebih tidak respon setelah dilakukan radioterapi sesudahnya. Alasan praktis penggunaan kemoterapi adjuvan adalah usaha untuk meningkatkan kemungkinan preservasi organ dan .Regimen

kemoterapi yang diberikan cisplatin 100 mg/m² dengan kecepatan infus 15-20 menit perhari yang diberikan dalam 1 hari dan 5-FU 1000 mg/m²/hari secara intra vena, diulang setiap 21 hari. Sebelum pemberian Cisplatin diawali dengan hidrasi berupa 1.000 mL saline 0,9% natrium. Manitol 40 g diberikan bersamaan dengan cisplatin infus. Setelah pemberian cisplatin, dilakukan pemberian 2.000 mL 0,9% natrium garam mengandung 40 mEq kalium klorida. Pasien diberikan antimuntah sebagai profilaksis yang terdiri dari 5- hydroxytryptamine-3 reseptor antagonis ditambah 20 mg deksametason. Berdasarkan penelitian pemberian neoadjuvan kemoterapi dalam 2-3 siklus yang diberikan setiap 3 minggu dengan syarat bila adanya respon terhadap kemoterapi (Suwito S, 2002)

c. Kemoterapi concurrent

Kemoterapi diberikan bersamaan dengan radiasi. Umumnya dosis kemoterapi yang diberikan lebih rendah. Biasanya sebagai radiosensitizer. Kemoterapi sebagai terapi tambahan pada KNF ternyata dapat meningkatkan hasil terapi terutama pada stadium lanjut atau pada keadaan relaps. Hasil penelitian menggunakan kombinasi cisplatin radioterapi pada kanker kepala dan leher termasuk KNF, menunjukkan hasil yang memuaskan. Cisplatin dapat bertindak sebagai agen sitotoksik dan *radiation sensitizer*. Jadwal optimal cisplatin masih belum dapat dipastikan, namun pemakaian sehari-hari dengan dosis rendah, pemakaian 1 kali seminggu dengan dosis menengah, atau 1 kali 3-minggu dengan dosis tinggi telah banyak digunakan. Agen kemoterapi telah digunakan pada pasien dengan rekarens lokal dan metastatik jauh. Agen yang telah dipakai yaitu metothrextat, bleomycin, 5 FU, cisplatin dan carboplatin

merupakan agen yang paling efektif dengan respon berkisar 15-31%. (Suwito S, 2002)

2.1.6.3.2 Manfaat kemoterapi

Manfaat pemberian kemoterapi adalah meningkatkan penanganan secara lokoregional seperti halnya radioterapi dan pembedahan serta mengurangi resiko terjadinya metastasis jauh. Kemoterapi dapat diberikan secara tunggal atau bersamaan dengan pengobatan bedah dan radioterapi (Aminullah, 2011)

2.1.6.3.3 Jenis Kemoterapi Karsinoma Nasofaring

a. Cisplatin

Cisplatin merupakan obat utama dan paling sering sering dipakai pada terapi kanker kepala dan leher. Cisplatin biasanya diberikan dalam waktu 2-6 jam dengan dosis 60-120 mg/m². Efek toksik pada renal biasanya terjadi, termasuk terjadinya azotemia moderat, kebocoran elektrolit khususnya magnesium dan potassium. Reaksi toksik lainnya meliputi nausea dan vomitus, neurotoksisitas perifer, ototoksistas dan mielosupresi kumulatif apabila diberikan dalam beberapa seri. Dosis pemberian berkisar 60-120 mg/m² yang diberikan setiap 3-4 minggu dengan respon parsial lebih kurang 15-30 %. Karena efek toksik cisplatin, khususnya efek nefrotoksik dan neurotoksik, telah dikembangkan analog obat ini dengan tujuan mempertahankan efek antitumornya dan mengurangi efek toksiknya. Contohnya adalah carboplatin yang mempunyai efek neorotoksik dan nefrotoksik yang lebih kecil. Keuntungan lainnya adalah cara pemberian yang lebih mudah. Karena efek mual dan muntahnya lebih kecil, carboplatin dapat diberikan tanpa perawatan dan hidrasi yang ketat. Aktifitas

antitumornya sedikit lebih kecil dibandingkan cisplatin. Carboplatin saat ini banyak dipakai, khususnya untuk tujuan paliatif, dimana efek samping yang minimal dan waktu rawatan yang singkat diperlukan. Contoh obat turunan lainnya adalah oxaliplatin yang saat ini dalam uji klinis untuk terapi kanker kepala dan leher (Prijadi, 2009).

b. 5-Fluorouracil

Mekanisme kerja obat ini adalah menghambat enzim thymidylate synthase dan konversi uridine menjadi thymidine. Sel akan kekurangan thymidine dan tidak dapat mensintesa DNA. Banyak obat-obatan lain yang dapat berinteraksi dengan 5-fluorouracil dan menimbulkan efek yang lebih baik. Efek sampingnya antara lain mielosupresi, mukositis, diare, dermatitis, dan cardiac toksik. Penggunaan intravena secara tunggal mempunyai efek yang terbatas (Prijadi, 2009).

c. Methotrexate

Methotrexate adalah antimetabolit yang mempengaruhi metabolisme folate intraseluler dengan cara berikatan dengan dengan enzim dihidrofolate reduktase. Ini akan menghambat konversi asam folat menjadi tetrahydrofolate. Hasilnya adalah pengurangan jumlah folat dalam sel dan penghambatan sintesis DNA. Obat ini aktif hanya selama siklus sel fase S. Hal ini secara selektif akan menyebabkan perubahan jaringan menjadi lebih cepat. Efek samping methotrexate dapat diminimalisir dengan pemberian folat dalam bentuk leucovorin dalam waktu 36 jam setelah pemberian obat. Untuk pemberian tunggal methotrexate biasanya diberikan dalam dosis mingguan 40-50 mg/m². Reaksi toksik dapat berupa myelosupresi, mucositis, mual, muntah, diare dan fibrosis hepar. Lesi pada renal terjadi pada pemberian dosis tinggi. Methotrexate

menghasilkan tingkat respon parsial lebih kurang 10% dengan durasi respon 1-6 bulan (Prijadi, 2009).

d. Paclitaxel dan Docetaxel

Paclitaxel dan Docetaxel merupakan obat yang paling efektif melawan kanker kepala dan leher. Paclitaxel pada awalnya didapat dari kulit pohon yew Pacific, tetapi saat ini sudah dibuat sintetis. Golongantaxane ini menstabilkan polimerisasi tubulin dan menghambat pemisahan sel. Docetaxel mempunyai aktivitas yang hampir sama dengan Paclitaxel. Kedua obat ini dianggap sebagai lini pertama pengobatan kanker kepala dan leher tingkat lanjut. Secara lokal dimana vaskularisasi jaringan tumor yang masih baik, akan lebih sensitif menerima kemoterapi sebagai antineoplastik agen. Karsinoma sel skuamosa biasanya sangat sensitif terhadap kemoterapi ini (Prijadi, 2009).

2.1.6.3.4 Mekanisme Kerja Obat Kemoterapi

Obat-obat kemoterapi bekerja pada DNA yang merupakan komponen utama gen yang mengatur pertumbuhan dan differensiasi sel, dengan cara menghambat pembelahan dan proliferasi sel dengan tujuan meningkatkan apoptosis sel. Mekanisme kerjanya adalah sebagai berikut (Ujianto, 2010):

1. Menghambat atau mengganggu sintesa DNA dan atau RNA dengan cara menghambat ketersediaan purin dan pirimidin.
2. Merusak replikasi DNA dengan adanya grup alkil yang tidak stabil.
3. Mengganggu transkripsi DNA dengan cara ikatan langsung obat dengan DNA.

4. Mencegah mitosis dengan cara mengikat tubulin dan mencegah pembentukan spindle mitosis.

Menurut Abdulmuthalib (2009), obat yang digunakan untuk terapi sistemik kanker terdiri dari beberapa macam golongan. Penggolongan ini dapat didasarkan pada cara kerjanya atau sumber obat tersebut berasal.

2.1.6.3.5 Efek samping Kemoterapi

Menurut Abdulmuthalib (2009), obat sitotoksik menyerang sel-sel kanker yang sifatnya cepat membelah. Namun, terkadang obat ini juga memiliki efek pada sel-sel tubuh normal yang juga mempunyai sifat cepat membelah seperti rambut, mukosa (selaput lendir), sumsum tulang, kulit, dan sperma. Obat ini juga dapat bersifat toksik pada beberapa organ seperti jantung, hati, ginjal dan sistem syaraf. Berikut ini beberapa efek samping yang sering ditemui pada pasien :

- **Supresi Sumsum Tulang**
Trombositopenia, anemia, dan leukopenia adalah efek samping yang terjadi akibat kemoterapi
- **Mukositis**
Mukositis dapat terjadi pada rongga mulut (stomatitis), lidah (glossitis), tenggorok (esofagitis), usus (enteritis) dan rektum (proktitis). Umumnya mukositis terjadi pada hari ke 5-7 setelah kemoterapi.
- **Mual dan Muntah**
Mual dan muntah terjadi karena peradangan dari sel-sel mukosa (mukositis) yang melapisi saluran cerna. Muntah dapat terjadi secara akut, dalam 0-24 jam setelah kemoterapi, atau tertunda , 24-96 jam setelah kemoterapi.

- Diare
Diare disebabkan karena kerusakan sel epitel saluran cerna sehingga absorpsi tidak adekuat. Obat golongan antimetabolit adalah yang menimbulkan diare.
- Alopesia
Kerontokan rambut sering terjadi pada kemoterapi akibat efek letal obat terhadap sel-sel folikel rambut.
- Infertilitas
Spermatogenesis dan pembentukan folikel ovarium merupakan hal yang rentan terhadap efek toksik obat antikanker. Pria yang mendapat kemoterapi seringkali produksi spermanya menurun.

2.1.6.3.6 Pemberian kemoterapi

Prinsip memberikan obat kemoterapi, harus memperhatikan 5T dan 1W, yaitu Tepat indikasi, Tepat jenis obat, Tepat dosis, Tepat waktu, Tepat cara pemberian dan waspada efek samping. Pemberian kemoterapi membutuhkan waktu yang cukup lama. Biasanya dinamakan dengan istilah siklus. Satu siklus terdiri dari masa pemberian obat, yang biasanya bervariasi antara 1-5 hari, yang setelah itu dilanjutkan dengan masa istirahat. Masa istirahat ditentukan berdasarkan lamanya kejadian efek samping, biasanya 3-4 minggu. Pemberian kemoterapi dapat dilakukan sebanyak 4-8 siklus, sesuai dengan tujuan pemberian kemoterapi tersebut. Lamanya pemberian kemoterapi ditentukan oleh 3 hal, yaitu tipe keganasan, obat yang digunakan, dan respon terhadap obat (Ujianto, 2010).

2.2 Status Gizi

Gizi merupakan bagian yang penting pada pelaksanaan kanker, baik pada pasien yang sedang menjalani terapi, pemulihan dari terapi, pada keadaan remisi maupun untuk mencegah kekambuhan. Status gizi pada pasien kanker diketahui berhubungan dengan respon terapi, prognosis dan kualitas hidup. Kurang lebih 30-87% pasien kanker mengalami malnutrisi sebelum menjalani terapi (Sutandyo, 2009). Penting bagi tubuh pasien dengan kanker untuk memenuhi zat gizi secara konstan sebagai sumber energi yang bermanfaat pada proses penyembuhan. Gizi yang optimal dapat memberikan beberapa manfaat bagi pasien kanker diantaranya meningkatkan fungsi imun, memperbaiki sel tubuh, membangun jaringan tubuh dan mengurangi resiko infeksi (Zulkarnain, 2010)

2.2.1 Penilaian status gizi

Penilaian status gizi dapat dilakukan melalui empat metode yaitu :

- **Secara Klinis**

Penilaian Status Gizi secara klinis sangat penting sebagai langkah pertama untuk mengetahui keadaan gizipenduduk. Karena hasil penilaian dapat memberikan gambaran masalah gizi yang nyata. Hal ini dapat dilihat pada jaringan epitel seperti kulit, mata, rambut dan mukosa oral. (Supariasa, 2002),

- **Secara Biokimia**

Penilaian status gizi secara biokimia adalah pemeriksaan specimen yang diuji secara laboratoris yang dilakukan pada berbagai macam jaringan tubuh. Jaringan tubuh yang digunakan antara lain : darah, urine, tinja dan juga beberapa jaringan tubuh seperti hati dan otot. Salah satu ukuran yang sangat

sederhana dan sering digunakan adalah pemeriksaan haemoglobin sebagai indeks dari anemia. (Supriasa, 2002)

- **Secara Dietary**

Penilaian status gizi secara dietary adalah metode penentuan status gizi dengan menggali kebiasaan makan pasien. Ada 4 metode untuk mengetahuinya yaitu dengan wawancara *recall 24 jam*, *food records*, *dietary histories* dan frekuensi penggunaan bahan makanan dengan kuesioner (Gibson, 2005).

- **Secara antropometri**

Secara umum, antropometri artinya ukuran tubuh manusia. Penilaian secara antropometri adalah suatu pengukuran dimensi tubuh dan komposisi dari berbagai tingkat umur dan tingkat gizi. Antropometri digunakan untuk melihat ketidakseimbangan asupan protein dan energi (Supriasa, 2002).

Penilaian status gizi pada pasien kanker perlu dilakukan selain untuk mengetahui status pasien juga agar intervensi gizi dapat diberikan secara adekuat. Terdapat beberapa faktor penilaian gizi yang spesifik untuk pasien kanker, yaitu kehilangan berat badan yang tidak dikehendaki (*involuntary weight loss*), perbandingan berat badan aktual dengan berat badan sebelum sakit atau berat badan ideal, anoreksia dan asupan makanan, pengukuran antropometri, biomarker biokimia dan seluler (Sutandyo, 2009).

2.2.1.1 Pengukuran Antoprometri

Secara umum, antropometri artinya ukuran tubuh manusia. Penilaian secara antropometri adalah suatu pengukuran dimensi tubuh dan komposisi dari berbagai tingkat umur dan tingkat gizi. Antropometri digunakan untuk melihat ketidakseimbangan asupan protein dan energi. Pengukuran antropometri ada 2 tipe yaitu: pertumbuhan dan ukuran komposisi tubuh yang dibagi menjadi

pengukuran lemak tubuh dan massa tubuh yang bebas lemak.. Kurang berat tidak hanya menunjukkan konsumsi pangan yang tidak cukup tetapi dapat pula mencerminkan keadaan sakit yang baru dialami(Deniz N, 2007)

a. Berat Badan (BB) dan Indeks Massa Tubuh (IMT)

Pengukuran berat badan merupakan pemeriksaan yang sering digunakan untuk mengetahui status gizi pasien. Perubahan berat badan mendadak menunjukkan perubahan balans cairan yang mendadak. Sedang perubahan berat badan jangka lama menunjukkan perubahan massa real jaringan tubuh (Syam, 2009)

Penimbangan (berat badan) adalah pengukuran antropometri yang umum digunakan dan merupakan kunci yang memberi petunjuk nyata dari perkembangan tubuh yang baik maupun yang buruk. Berat badan merupakan suatu pencerminan dari kondisi yang sedang berlaku dan ukuran yang paling baik mengenai konsumsi kalori protein dan karbohidrat. (Gibson, Rosalind S. 2005). Alasan mengapa pengukuran berat badan merupakan pilihan utama adalah parameter yang paling baik, mudah terlihat perubahan dalam waktu singkat karena perubahan konsumsi makanan dan kesehatan. (Rukayah , 2012)

Menurut Syam (2009), IMT didapat perbandingan antara berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan kuadrat dalam meter.

$$\text{IMT} = \text{berat badan (kg)} / (\text{tinggi badan})^2(\text{m}^2)$$

Berdasarkan IMT pasien tersebut dapat ditentukan status gizinya.

Berbagai klasifikasi digunakan untuk menentukan status gizi seseorang yang sering digunakan adalah klasifikasi oleh WHO dimana nilai normal IMT adalah 18,5 sampai 22,9.

Tabel 2.2 Klasifikasi pengukuran indeks massa tubuh (IMT) pada orang dewasa asia (WHO, 2004)

Klasifikasi	IMT
Underweight	<18,5
Normal	18,5-22,9
Overweight	≥ 25
Pre obesitas	25 – 29,99
Obesitas	≥ 30
Obes I	30 – 34,99
Obes II	35 – 39,99
Obes III	≥ 40

b. LILA

LILA merupakan salah satu cara untuk mengetahui keadaan gizi Wanita Usia Subur (WUS) yang paling sederhana dengan cara melingkarkan pita lila di bagian lengan kiri ibu. Dalam pengamatan dengan menggunakan parameter LILA (lingkar lengan atas) menunjukkan ukuran LILA saya yang berada di bawah ukuran normal yaitu 22,5cm sedangkan angka atau batas normal untuk LILA yaitu $\geq 23,5$ cm dan ini membuktikan bahwa saya termasuk dalam keadaan KEK (kekurangan energ kronik) (Sandjadja dkk. 2010.)

c. Lingkar Perut

Dalam memantau resiko kegemukan adalah dengan mengukur lingkar perut. Ukuran lingkar perut yang baik yaitu tidak lebih dari 90 cm untuk laki-laki dan tidak lebih dari 80 cm untuk perempuan, pengukuran ini dilakukan untuk mengetahui penyakit obesitas sentral pada lingkar perut seseorang. Menurut A Esmailzadeh dkk menyatakan bahwa, lingkar pinggang adalah indikator yang paling banyak digunakan untuk mengetahui obesitas perut dalam suatu populasi. Setelah penyesuaian untuk usia dan BMI, dikaitkan dengan lemak visseral meningkat, serta diperkirakan untuk

berkontribusi pada resiko pengembangan penyakit yang berhubungan dengan distribusi lemak sentral (Esmailzadeh et al, 2004)

d. Skinfold

Tebal lemak bawah kulit merupakan salah satu indeks antropometri yang digunakan dalam pengukuran status indeks antropometri untuk mengukur status gizi. Pengukuran tebal lemak bawah kulit biasanya digunakan untuk memperkirakan jumlah lemak dalam tubuh. Persentase kandungan lemak tubuh dapat dipakai untuk menilai status gizi dengan pengukuran tebal lemak bawah kulit terdiri dari beberapa tempat, yakni trisep, bisep, subskapular, suprailiaka, supraspinale, abdominal, paha depan, betis medial, dan mid aksila. Persentase body fat dapat diestimasi dari skinfold menggunakan persamaan secara umum atau kelompok tertentu. Lemak dapat diukur secara absolut (dalam kg) dan secara relatif (%) terhadap berat tubuh total. Jumlah lemak tubuh sangat bervariasi ditentukan oleh jenis kelamin dan umur (Sandjadja dkk. 2010).

2.2.1.2 Pemeriksaan secara Biokimia

a. Albumin

Serum albumin merupakan metode sederhana dalam memperkirakan fungsi protein visceral. Albumin merupakan komponen utama dari protein serum total dalam individu yang sehat. Albumin termasuk salah satu fraksi protein dalam darah (Supariasa dkk, 2002). Pada orang dewasa, kadar albumin berkisar 3,5-5,0 g/dL dan kadar <3,5 g/dL disebut hipoalbuminemia (Gupta, 2010).

b. Limfosit

Limfosit darah tepi ada 2 jenis yaitu limfosit T dan limfosit B, setelah terbentuk di sumsum tulang sebagai limfosit muda akan mengalami pengenalan di organ timus sebelum dilepaskan kembali ke sirkulasi darah perifer. Fungsi kedua limfosit ini saling berinteraksi dalam sistem imun tubuh meskipun mekanismenya berbeda, dimana sel T merupakan sel imun seluler sedangkan sel B merupakan sel humoral dengan membentuk antibodi. Sel limfosit T sebagai surveilans untuk sel kanker beredar dalam darah. Sel B teraktivasi oleh sel T dalam membentuk antibodi, dimana sel T sebagai penyaji antigen untuk mengaktifkan diferensiasi sel B dan sel plasma dalam membentuk imunoglobulin yaitu protein antibodi. Jumlah limfosit darah perifer ; 20-50% dari total lekosit darah tepi (Aminullah,2011). Sel limfosit di sekitar sel kanker secara histologik mempunyai nilai prognostik yang baik karena kecepatan pertumbuhan sel kanker akan menurun .Untuk penghitungan limfosit total di sirkulasi perifer biasanya akan dimonitor secara rutin di rumah sakit dengan negara industri. Penurunan jumlah limfosit total ($<0,9 \times 10^9/L$) adalah karakteristik dari malnutrisi energi protein yang berat. Hubungan dari penghitungan limfosit total dengan pasien prognosis belum diketahui secara jelas, walaupun dinyatakan bahwa terdapat suatu hubungan antara penurunan penghitungan total limfosit di pasien kanker dan prognosisnya (Gibson R, 2005)

2.3 Efek atau hubungan karsinoma nasofaring dan terapinya terhadap status gizi

2.3.1 Efek kanker terhadap berat badan dan indeks massa tubuh (IMT)

Malnutrisi dan kaheksia pada pasien kanker disebabkan oleh kurangnya asupan makanan akibat efek samping terapi anti kanker yang merupakan masalah yang signifikan. Malnutrisi dapat mempengaruhi kualitas hidup yang buruk, penurunan respon terhadap pengobatan, peningkatan resiko akibat toksisitas kemoterapi, dan penurunan kelangsungan hidup pasien kanker (Gupta, 2010). Perubahan berat badan mendadak menunjukkan perubahan balans cairan yang mendadak. Sedang perubahan berat badan jangka lama menunjukkan perubahan massa real jaringan tubuh (Syam, 2009). Berat badan menggambarkan jumlah protein, lemak, air dan mineral pada tulang. Pada remaja, lemak cenderung meningkat dan protein otot menurun. Pada klien edema dan asites, terjadi penambahan cairan dalam tubuh. Adanya tumor dapat menurunkan jaringan lemak dan otot, khususnya terjadi pada orang kekurangan gizi (Rukayah 2012). Pasien kanker mempunyai resiko tinggi mengalami malnutrisi yang dikenal sebagai kaheksia. Kaheksia kanker merupakan masalah klinik yang paling sering ditemui pada kanker stadium lanjut, dan memberi dampak negatif terhadap prognosis. Malnutrisi pada pasien kanker bukan hanya disebabkan oleh penurunan asupan makanan saja tetapi juga karena tidak adanya respons adaptasi terhadap starvasi seperti orang normal, sehingga terjadi perubahan metabolisme. Dahulu pandangan klasik menyatakan bahwa kaheksia kanker terjadi akibat ketidakseimbangan energi, yaitu menurunnya asupan makanan dan meningkatnya konsumsi energi. Namun kini pandangan yang lebih

modern menitikberatkan pada peran sitokin yang menyebabkan terjadinya anoreksia dan perubahan metabolisme lemak, protein dan karbohidrat (Sutandyo, 2009)

Metabolisme berkaitan erat dengan dengan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Pada pasien kanker metabolisme at tersebut mengalami perubahan dan berpengaruh pada terjadinya penurunan berat badan. Hipermetabolisme sering terjadi pada pasien kanker. Peningkatan metabolisme pada kanker kemungkinan akibat tubuh tidak mampu beradaptasi dengan asupan makanan yang rendah.

Tabel 2.3 perubahan metabolisme pada pasien kanker (Sutandyo,2009)

Protein	Karbohidrat	Lemak
↑ turn-over	Intoleransi glukosa	↑lipolisis
↓sintesis di otot	Resistensi insulin	↓lipogenesis
↑proteolisis di otot	Gangguan sekresi insulin	Hiperlipidemia
↑sintesis di hati	↑produksi glukosa	↑asam lemak bebas
Asam amino tidak normal	↑aktivitas siklus kori	↓aktivitas lipoprotein lipase

a. Perubahan metabolisme karbohidrat

Perubahan metabolisme karbohidrat yang sering terjadi adalah intoleransi glukosa, diduga akibat dari peningkatan resistensi insulin dan pelepasan insulin yang tidak adekuat. Peningkatan resistensi insulin dimediasi oleh sitokin seperti TNF- α melalui fosforilasi reseptor insulin dan substrat reseptor insulin serta menurunkan ekspresi transporter glukosa (GLUT-4). Gangguan metabolisme karbohidrat yang lain yaitu terdapat peningkatan asam laktat dan peningkatan aktivitas siklus kori (Sutandyo, 2009).

b. Perubahan metabolisme protein

Metabolisme protein pada pasien kanker yaitu terjadi peningkatan protein *turn-over*, peningkatan sintesis protein di hati, penurunan sintesis protein di otot skelet dan peningkatan pemecahan protein otot yang berakibat terjadinya *wasting*. Depleksi massa otot skelet merupakan perubahan yang paling penting pada kaheksia kanker. Sitokin yang berperan adalah TNF- α , IL-6, dan IFN- γ (Sutandyo, 2009).

c. Perubahan metabolisme lemak

Pada kaheksia kanker terjadi depleksi jaringan lemak paling besar yaitu sekitar 85% baik melalui peningkatan lipolisis atau penurunan lipogenesis. Perubahan metabolisme lemak terjadi melalui peningkatan mobilisasi lipid, penurunan lipogenesis, dan penurunan aktivitas lipoprotein lipase (LPL). Peran dari sitokin TNF- α , IL-6, IL-1 α , IFN- γ adalah menghambat enzim LPL, sehingga lipogenesis juga terhambat. TNF- α dapat secara langsung menstimulasi lipolisis dengan cara mengaktivasi *mitogen-activated protein kinase* (MEK) dan *extracellular signal-related kinase* (ERK) serta dengan peningkatan AMP siklik intraseluler. Sedangkan LMF (lipid mobilizing factor) yang ditemukan pada urin penderita kaheksia kanker, secara langsung menstimulasi lipolisis melalui interaksi dengan adenilat siklase pada proses dependen GTP (Sutandyo, 2009).

2.3.2 Efek kemoterapi terhadap berat badan dan indeks massa tubuh (IMT)

Kemoterapi mempunyai manfaat, resiko maupun efek samping (Marbawani, 2009). Efek samping yang timbul secara langsung terjadi dalam waktu 24 jam pengobatan, berupa gejala gastrointestinal, mual dan muntah yang hebat akibat peradangan dari sel-sel mukosa yang melapisi pencernaan, sehingga akan mempengaruhi asupan makan dan berkontribusi pada terjadinya malnutrisi. Ditambah lagi dengan adanya mukositis pada rongga mulut (stomatitis), lidah (glossitis), tenggorok (esofagitis), usus (enteritis), dan rektum (proktitis) dan juga diare akibat kerusakan sel epitel pencernaan (Abdulmuthalib, 2009).

Kehilangan berat badan yang parah akan terlihat dalam jangka panjang pada pasien kanker (Gupta, 2010). Malnutrisi dan kaheksia pada pasien kanker disebabkan oleh kurangnya asupan makanan akibat efek samping terapi anti kanker yang merupakan masalah yang signifikan. Efek samping yang terjadi berhubungan dengan dosis, lama terapi, jenis obat dan respon individual (Marbawani, 2009).

2.3.3 Efek kanker terhadap limfosit

Pasien dengan kanker umumnya mudah terinfeksi mikroorganisme karena defek pada respon imun, humoral dan selular. Tumor dapat memproduksi substansi yang menghambat perkembangan limfosit, sehingga dapat mengganggu pertumbuhan limfosit dan leukosit normal (Kumar *et al*, 2012)

Sistem imunitas sangat diperlukan untuk membunuh sel-sel kanker dan pertahanan tubuh terhadap antigen. Sel kanker dikenal sebagai benda asing, tubuh merespon dengan sel imun

secara humoral maupun seluler. Sistem imun seluler yang berperan terletak pada sel T dan sel B. Sub populasi sel T baik T helper maupun T sitotoksik berperan dalam mengeliminasi antigen tumor. Antigen tumor biasanya diekspresikan bersama Major Histocompatibility Complex kelas II (MHC kelas II) yang akan dikenali oleh sel limfosit T helper (CD4) yang akan menghasilkan Th1 dan Th2. Th1 terutama akan mensekresi IFN γ , TNF α dan IL2 yang berperan dalam penghancuran sel tumor. Pada penelitian imun *surveillance*, telah diketahui bahwa sel limfosit T helper (CD4) dan T sitotoksik (CD8) mampu untuk mendeteksi dan mampu membasmi sel tumor, hal ini merupakan bagian terpenting dari sistem imunitas seluler, baik CD4 dan CD8 akan mengalami penurunan yang drastis pada orang penderita kanker.

Hal inilah alasan mengapa pada pasien kanker sering terjadi imunodefisiensi-diperantarai sel yang ditandai oleh limfositopenia. Penurunan jumlah limfosit T dan total terjadi pada kanker stadium awal dan lanjut. Beberapa faktor yang terlibat dalam penurunan kekebalan tubuh adalah penghambatan kronis pada endogenous IL-2 yang merupakan produksi dari limfosit T. Defisiensi endogenous IL-2 akan menyebabkan disfungsi seluler, terutama terjadi pada limfosit yang menginfiltrasi tumor. Kemudian limfosit yang dilepaskan oleh sel kanker beredar dalam darah dalam jumlah yang tinggi, dan menyebabkan terjadinya supresi aktivitas IL-2. Penurunan ini merupakan akibat dari kanker terkait

penghambatan produksi endogenus IL-2 dan penurunan yang progresif dalam sirkulasi limfosit (Romano, 2004).

2.3.4 Efek kemoterapi terhadap limfosit

Obat kemoterapi bekerja secara sistemik sehingga dapat mempengaruhi sumsum tulang seluruh tubuh, akibatnya sel precursor dan sel diferensiasi dalam sumsum tulang, sel matur dan sirkulasi darah akan terkena dampak. Sel sistem hemopoetik mengalami kerusakan, mitosis menurun dan terjadi apoptosis sehingga dapat mengakibatkan menurunnya jumlah sel darah. Perubahan sistem hemopoetik adalah kematian sel embrional darah dalam beberapa minggu setelah terpapar kemoterapi ciplastin serta mempunyai sensitivitas yang berbeda. Sel darah merah paling sensitif diikuti sel darah putih dan megakariosit. Sel leukosit yang paling sensitif adalah limfosit. Kemudian sel netrofil dan granulosit lainnya sedangkan sel darah yang kurang sensitif adalah trombosit (Aminullah, 2011).

Selama kemoterapi intensive dari penderita kanker maka akan terjadi pengurangan limfosit secara terus menerus, pengurangan ini tidak akan berhenti sebelum siklus kemoterapi tersebut berhenti dan juga akan terjadi peningkatan insiden infeksi oportunistik. Walaupun neutrofil, monosit dan platelet akan kembali angkanya lebih dari 50 % dari angka sebelum kemoterapi. Angka limfosit tidak akan kembali dengan waktu yang sama (CL Mckall et al , 2011).

