

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah keganasan yang berasal dari sel epitel nasofaring, terutama dari *fossa Rosenmuller*.¹ Karsinoma nasofaring berbeda dari kanker sel epitel di kepala dan leher yang lain karena memiliki distribusi geografis dan ras tertentu.² Tumor ini bersifat endemik pada penduduk asli Asia Tenggara, Asia Timur, wilayah Arktik, Afrika Utara dan Timur Tengah.³ Sebanyak 80% beban global terjadi di negara-negara Asia.⁴ Keganasan yang terkonsentrasi di daerah geografis tertentu menunjukkan bahwa faktor genetik dan lingkungan yang stabil berperan signifikan dalam perkembangan KNF.³

Insiden KNF tertinggi tercatat di Guangzhou, Cina, dengan angka kejadian yang dilaporkan lebih dari 30 per 100.000.⁵ Insiden di Indonesia, termasuk Sumatera Barat, terdapat sekitar 6,2 dari 100.000 orang yang terdiagnosa KNF.⁶ Sementara itu, angka kejadian kanker nasofaring di dunia adalah 1,2 per 100.000.⁷ Berdasarkan data pada tahun 2018, KNF merupakan kanker dengan insiden kasus urutan ke-23 dan penyebab kematian akibat kanker urutan ke-21 diseluruh dunia. Sementara pada Asia Tenggara, KNF tercatat dengan insiden kasus urutan ke-9 dan penyebab kematian akibat kanker urutan ke-8 diantara kanker lainnya.³ Kota Asia Tenggara dengan insiden KNF tertinggi adalah Malaysia, Singapura, Indonesia, Vietnam dan Brunei.²

Kelangsungan hidup (*survival*) dan prognosis pasien KNF sangat tergantung pada stadium tumor. Karsinoma nasofaring stadium lanjut memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan stadium dini. Sebagian besar pasien KNF (sebanyak 60-70% kasus) terdiagnosis saat stadium telah lanjut yaitu stadium III dan IV.^{8,9} Lee *et al.* melaporkan angka kelangsungan hidup selama 5 tahun (*5-year disease-specific survival*) pada lebih dari 900 pasien dari tahun 1998 sampai 2007 untuk stadium I dan II adalah 100% dan 90% sedangkan pada stadium III, IVA dan IVB didapatkan hanya 67-68%.¹⁰ Rekurensi dan metastasis jauh pada stadium lanjut menyebabkan buruknya prognosis, dengan kejadian tersebut terjadi pada 15-30% pasien stadium lanjut.^{9,11,12}

Sel-sel kanker memperoleh kapabilitas biologis selama perkembangan tumor yang berlangsung secara bertahap. Beberapa kapabilitas ini, yang memungkinkan tumor untuk terus tumbuh hingga bermetastasis, dikenal sebagai *hallmark of cancer*.¹³ Proses-proses seluler yang menjadi *hallmark* ini telah dijelaskan oleh Hanahan dan Weinberg, yang meliputi kemampuan sel kanker untuk mendapatkan otonomi dalam sinyal pertumbuhan, penghindaran apoptosis, berkurangnya respons terhadap sinyal penghambat pertumbuhan, replikasi tanpa batas, angiogenesis, invasi, dan metastasis.¹⁴ Peningkatan aktivitas COX-2 dapat memfasilitasi sel-sel tumor untuk memperoleh berbagai kemampuan biologis ini, yang berkontribusi pada pertumbuhan dan perkembangan tumor.¹⁵

Pemahaman yang lebih baik tentang faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis dan perkembangan penyakit sangat penting dalam pengelolaan karsinoma nasofaring. Salah satu faktor yang berpotensi memainkan peran kunci dalam hal ini adalah enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2). *Cyclooxygenase* (COX) adalah enzim yang mengkatalis perubahan asam arakidonat menjadi Prostaglandin H₂ yang kemudian dikonversi lagi menjadi beberapa prostanoid seperti Prostaglandin E₂, Prostaglandin D₂ dan *Prostacyclin*.¹⁶ Proses sintesis prostaglandin ini berperan penting dalam berbagai fungsi tubuh seperti reaksi inflamasi, proteksi gastrointestinal, proses homeostasis dan hemodinamik ginjal. *Cyclooxygenase* memiliki dua isoform utama yaitu *Cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *Cyclooxygenase-2* (COX-2) yang memiliki efek katalis yang serupa namun diekspresikan dalam kondisi yang berbeda.¹⁷

Cyclooxygenase-1 adalah bentuk konstitutif yang diekspresikan secara normal oleh sebagian besar sel untuk mempertahankan homeostasis. Sebaliknya, ekspresi COX-2 adalah bentuk yang diinduksi pada kondisi patologis tertentu.¹⁸ *Cyclooxygenase-2* tidak terdeteksi atau terdapat dalam jumlah yang sangat rendah di jaringan dan organ-organ tertentu pada kondisi fisiologis. Enzim ini diekspresikan secara konstitutif di lambung, sistem saraf pusat dan ginjal.¹⁹ Meskipun begitu, ekspresi COX-2 meningkat secara drastis sebagai respon terhadap stimulus tertentu seperti faktor pertumbuhan, sitokin-sitokin inflamasi, karsinogen, onkogen dan virus-virus onkogenik.^{16,20} *Cyclooxygenase-2* adalah

faktor inflamasi utama yang diekspresikan secara berlebihan pada sel-sel tumor dan berkontribusi dalam pertumbuhan tumor, rekurensi dan metastasis.¹⁶

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa COX-2 memainkan peran penting dalam pengaturan lingkungan mikro tumor dan berhubungan erat dengan berbagai proses biologis, seperti proliferasi sel, angiogenesis, dan inhibisi apoptosis. COX-2 berperan dalam meningkatkan respons inflamasi yang mendukung kelangsungan hidup tumor serta meningkatkan kemampuan sel kanker untuk metastasis ke jaringan yang lebih jauh.²¹ Selain itu, COX-2 diduga terlibat dalam perkembangan dan pertumbuhan sel tumor, dengan peningkatan ekspresi COX-2 yang ditemukan pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru, payudara, ovarium, dan kolorektal. COX-2 dapat mempercepat pertumbuhan tumor dengan mempertahankan proliferasi sel dan menghambat apoptosis. Di samping itu, COX-2 juga meningkatkan sifat invasif, angiogenesis, dan kemampuan metastasis dari sel-sel tumor, yang akhirnya berkontribusi pada tingkat rekurensi yang tinggi dan memperburuk prognosis.²²⁻²⁴

Namun, meskipun ada banyak bukti yang menunjukkan hubungan antara ekspresi COX-2 dengan stadium lanjut pada beberapa jenis kanker, masih terbatas penelitian yang menilai hubungan antara ekspresi COX-2 dan stadium penyakit pada karsinoma nasofaring, khususnya di Indonesia. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa immunoekspresi COX-2 secara signifikan berkorelasi dengan stadium kanker pada karsinoma sel skuamosa mulut, laring, mucoepidermoid, serta berbagai kanker kepala dan leher lainnya. Namun, pada beberapa jenis kanker, termasuk karsinoma nasofaring, hubungan ini tidak selalu signifikan secara statistik, yang menandakan perlunya penelitian lebih lanjut untuk memahami apakah ekspresi COX-2 benar-benar berhubungan dengan perkembangan penyakit pada KNF.^{16,24}

Di Indonesia, dengan prevalensi KNF yang cukup tinggi, penelitian ini diharapkan dapat memberikan data lokal yang relevan untuk memahami lebih baik ekspresi COX-2 pada pasien KNF.⁷ Penelitian ini juga berusaha mengisi kekosongan dalam literatur yang ada mengenai hubungan ekspresi COX-2 dengan stadium penyakit pada KNF, yang saat ini masih terbatas terutama di RSUP Dr. M. Djamil, Padang, Sumatera Barat. Selain itu, memahami ekspresi COX-2 pada kedua

stadium dapat membantu dalam merancang pendekatan terapeutik yang lebih tepat, terutama jika ekspresi COX-2 dapat digunakan sebagai biomarker untuk memprediksi perkembangan penyakit.^{8,9}

Penelitian ini juga dapat membuka peluang untuk mengembangkan terapi yang menargetkan COX-2, seperti penggunaan inhibitor COX-2, yang dapat meningkatkan efektivitas pengobatan serta mengurangi metastasis dan rekurensi kanker. Dengan meningkatkan pemahaman kita tentang peran COX-2 dalam KNF, diharapkan dapat ditemukan strategi pengobatan yang lebih baik, yang lebih disesuaikan dengan stadium penyakit pasien, dan pada akhirnya meningkatkan kelangsungan hidup pasien KNF.^{16,25}

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji perbedaan ekspresi COX-2 antara stadium dini dan stadium lanjut pada pasien KNF. Fokus penelitian ini adalah untuk memberikan ilmu dasar mengenai perbedaan ekspresi COX-2 pada kedua stadium tersebut. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan lebih dalam mengenai peran COX-2 dalam perkembangan penyakit serta membuka peluang untuk penelitian lebih lanjut yang dapat mengkaji peran COX-2 sebagai faktor prognostik atau terapeutik pada KNF

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan ekspresi enzim COX-2 berdasarkan stadium karsinoma nasofaring?

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan ekspresi enzim COX-2 berdasarkan stadium karsinoma nasofaring

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan ekspresi enzim COX-2 berdasarkan stadium karsinoma nasofaring

1.4.1.1 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi enzim COX-2 pada karsinoma nasofaring stadium dini

2. Mengetahui ekspresi enzim COX-2 pada karsinoma nasofaring stadium lanjut
3. Mengetahui perbedaan ekspresi enzim COX-2 pada karsinoma nasofaring berdasarkan stadium dini dan stadium lanjut

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini dapat menjadi data dasar dan acuan bagi penelitian ekspresi gen enzim COX-2 pada karsinoma nasofaring berdasarkan stadium dini dan stadium lanjut

1.5.2 Bidang Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi data epidemiologi dan molekuler mengenai ekspresi gen enzim COX-2 pada karsinoma nasofaring berdasarkan stadium dini dan stadium lanjut. Selain itu, hasil ini dapat dijadikan sebagai bahan kepustakaan dalam meningkatkan pemahaman mengenai karsinoma nasofaring

1.5.3 Bidang Pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi praktisi kesehatan dalam mengembangkan modalitas terapi bagi penderita KNF

