

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas kepala leher yang umumnya diketahui pada keadaan stadium lanjut. Hal ini disebabkan karena gejala dini yang tidak khas dan juga letaknya yang tersembunyi sehingga penderita sering tidak memperhatikannya. Diagnosis dini dari penyakit ini sangat menentukan prognosis penderita (Farhat, 2009).

Populasi karsinoma nasofaring pada umumnya dijumpai di Cina Selatan, Asia Tenggara, Kutub Utara, Timur Tengah dan di bagian Afrika namun jarang dilaporkan di negara-negara bagian Barat dan Jepang (Hsien, et al., 2009). Prevalensi tertinggi dari karsinoma nasofaring terdapat di Cina Selatan dengan angka kejadian rata-rata 15-50 per 100.000 (Xuet al., 2009). KNF merupakan tumor ganas kepala dan leher yang terbanyak di Indonesia, yaitu sekitar 60% dan menduduki urutan ke-4 dari seluruh keganasan setelah tumor ganas mulut rahim, payudara, getah bening dan kulit (Fachiroh, et al., 2004).

Diagnosis KNF dapat ditegakkan melalui anamnese, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang terdiri dari endoskopi, biopsi, *CT Scan* dan pemeriksaan imunohistokimia (Brennan, 2005). Salah satu pemeriksaan imunohistokimia adalah pemeriksaan Nuklear Reseptor (NR). *Peroxisome Proliferator Activated Receptor* (PPAR) adalah nuklear reseptor yang paling sering berhubungan dengan kanker karsinoma sel skuamous kepala dan leher. Saat ini diketahui ada tiga isoform PPAR yang telah diidentifikasi yaitu *Peroxisome Proliferator Activated Receptor alfa* (PPAR α), *Peroxisome Proliferator Activated Receptor beta* (PPAR β), *Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma* (PPAR γ). (Li, et al., 2003).

Beberapa Nuklear Reseptor (NR) termasuk di dalamnya PPAR berkaitan dengan kanker kepala dan leher. Dalam uji klinis tampak gambaran nuklear reseptor berfungsi dalam menerangkan suatu prognostik dan terapi

pada kanker. Target utama pada Nuklear Reseptor (NR) berpotensi dalam pengembangan antikanker. (Andrea, et al., 2009).

Overekspresi PPAR γ terdapat pada kanker skuamous sel karsinoma kepala dan leher (Shirley, 2009), overekspresi juga terlihat pada karsinoma prostat, karsinoma tiroid papilari, tiroid folikular, duktus saliva (Galusca, et al., 2004; Lacroix, et al., 2004; Mukunyadzi, et al., 2003).

Peroxisome proliferator- activated receptor gamma (PPAR γ) merupakan anggota dari superfamily *hormone- activated nuclear*. PPAR γ menginduksi jalur antiproliferatif, antiangiogenik, dan prodiferensiasi pada beberapa jenis jaringan, sehingga membuatnya menjadi target yang sangat berguna untuk *downregulation* karsinogenesis. (Sikka, et al., 2012)

Terapi utama KNF sampai saat ini adalah radioterapi. Radioterapi dilakukan dengan menggunakan radiasi ionisasi yang menyebabkan kematian sel dengan cara pembentukan radikal bebas, melalui dua mekanisme. Mekanisme pertama, yaitu apoptosis yang menyebabkan kematian sel dalam beberapa jam setelah radiasi. Mekanisme kedua adalah dengan menginduksi kegagalan mitosis dan menghambat proliferasi selular, yang kemudian dapat mematikan sel-sel kanker. Target utama radioterapi adalah kerusakan selular DNA. Penelitian meta-analisis terbaru menyatakan perlunya kemoterapi tambahan terhadap radioterapi. Kemoradioterapi konkuren dianggap lebih baik daripada radioterapi tunggal dan dinyatakan sebagai terapi standar pada pasien dengan stadium lanjut (Guigay, et al., 2006; Yeh, et al. 2006; NCCN, 2010).

PPAR γ dapat diaktifkan oleh kelompok agen yang berbeda-beda, seperti *polyunsaturated fatty acid* endogen, 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂), dan obat *thiazolidinedione* (TZD) atau dapat dikombinasikan dengan kemoterapi sangat efektif dalam pengobatan kanker dengan mempengaruhi siklus sel, yang menginduksi diferensiasi sel dan apoptosis, serta dengan menghambat angiogenesis tumor. (Sikka, et al., 2012). Radioterapi dapat menurunkan ekspresi PPAR γ dan menghambat proliferasi selular dari PPAR γ dan mematikan sel-sel kanker. Kemoradioterapi sendiri berfungsi sebagai radiosensitizer dan membantu mengurangi metastase jauh. (Jeyakumar, 2006)

Berdasarkan pertimbangan diatas maka peneliti tertarik untuk melihat pengaruh pemberian kemoradioterapi konkuren terhadap ekspresi PPAR γ pada karsinoma nasofaring.

1.2 Permasalahan

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan di atas, dapat dirumuskan suatu masalah yaitu bagaimana pengaruh pemberian kemoradioterapi konkuren terhadap ekspresi PPAR γ pada penderita karsinoma nasofaring di RSUP. H. Adam Malik Medan.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan proporsi ekspresi PPAR γ pada penderita karsinoma nasofaring setelah pemberian kemoradioterapi konkuren.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui distribusi frekuensi dan perbedaan proporsi gambaran klinis pada penderita karsinoma nasofaring sebelum dan setelah pemberian kemoradioterapi konkuren.
- b. Mengetahui distribusi frekuensi dan perbedaan proporsi skor karnofsky pada penderita karsinoma nasofaring sebelum dan setelah pemberian kemoradioterapi konkuren.
- c. Mengetahui distribusi frekuensi dan perbedaan proporsi kelompok ukuran tumor primer (T) pada karsinoma nasofaring berdasarkan ekspresi PPAR γ sebelum dan setelah pemberian kemoradioterapi konkuren.
- d. Mengetahui distribusi frekuensi dan perbedaan proporsi kelompok ukuran kelenjar getah bening (N) pada karsinoma nasofaring berdasarkan ekspresi PPAR γ sebelum dan setelah pemberian kemoradioterapi konkuren.
- e. Mengetahui distribusi frekuensi dan perbedaan proporsi kelompok stadium klinis pada karsinoma nasofaring berdasarkan ekspresi PPAR γ sebelum dan setelah pemberian kemoradioterapi konkuren.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat antara lain:

- a. Untuk mengetahui rerata ekspresi PPAR γ pada penderita KNF sebelum dan sesudah kemoradioterapi konkuren.
- b. Untuk mengetahui kondisi klinis pada penderita KNF sebelum dan sesudah kemoradioterapi konkuren untuk menentukan standar terapi yang dibutuhkan.
- c. Sebagai data dasar penggunaan ekspresi PPAR γ sebagai faktor prognostik untuk KNF
- d. Sebagai rujukan penelitian berikutnya yang berkaitan dengan ekspresi PPAR γ , seperti peran penggunaan antiinflamasi pada KNF.