

**HUBUNGAN TUMOR NASOFARING DENGAN RASIO NEUTROFIL
LIMFOSIT (RNL) DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI
LAMPUNG TAHUN 2023-2024**

(Skripsi)

Oleh

**ANDI RASSYA DAFFA ISLAMI
2218011047**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**HUBUNGAN TUMOR NASOFARING DENGAN RASIO NEUTROFIL
LIMFOSIT (RNL) DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI
LAMPUNG TAHUN 2023-2024**

Oleh
ANDI RASSYA DAFFA ISLAMI

Skripsi
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada
Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025

Judul Skripsi

: **HUBUNGAN TUMOR NASOFARING
DENGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT
(RNL) DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK
PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023-2024**

Nama Mahasiswa

: **Andi Rassya Daffa Islami**

No. Pokok Mahasiswa

: **2218011047**

Program Studi

: **PENDIDIKAN DOKTER**

Fakultas

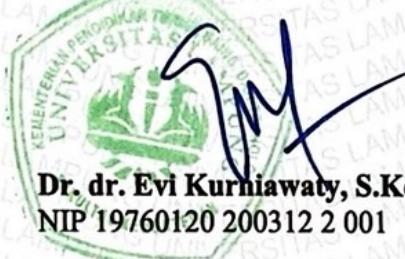
: **KEDOKTERAN**



Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked, Sp.PA.
NIP 19790128 200604 2000

dr. Septia Eva Lusina, S.Ked., Sp.F.
NIP 19860916 202321 2038

2. Dekan Fakultas Kedokteran



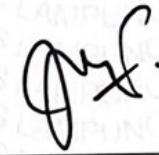
Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP 19760120 200312 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Pengudi

Ketua

: Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA.



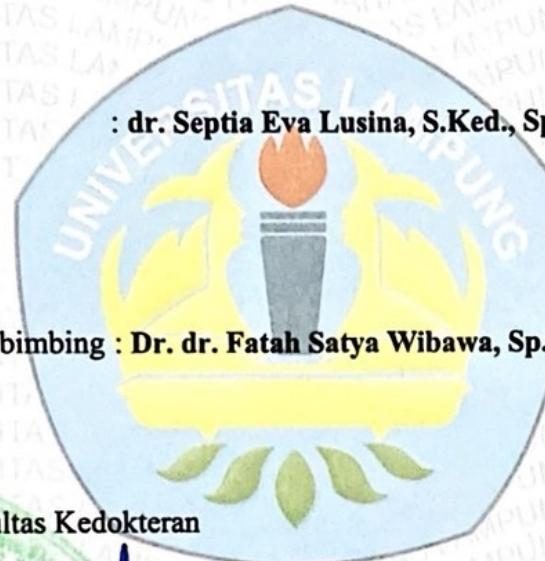
Sekretaris

: dr. Septia Eva Lusina, S.Ked., Sp.F.



Pengudi

Bukan Pembimbing : **Dr. dr. Fatah Satya Wibawa, Sp.THT-KL.**





2. Dekan Fakultas Kedokteran




Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

NIP 19760120 200312 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 19 Desember 2025

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Andi Rassya Daffa Islami
NPM : 2218011047
Program Studi : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Hubungan Tumor Nasofaring dengan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023-2024

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 1 November 2025

Mahasiswa,



Andi Rassya Daffa Islami

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Tana toraja pada tanggal 27 September 2005. Penulis menghabiskan masa kecil hingga remaja di Tana Toraja, Sulawesi Selatan. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan menengah atas di SMA Negeri di Gadingrejo, Kabupaten Pringsewu, Provinsi Lampung. Penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2022.

Penulis aktif berorganisasi serta mengembangkan diri di bidang akademik maupun non-akademik selama menempuh pendidikan di Universitas Lampung. Penulis diberi amanah untuk menjabat sebagai wakil ketua Asisten Dosen Histologi dengan tugas membimbing mahasiswa dan membantu kelancaran kegiatan laboratorium. Penulis juga aktif dalam organisasi kemahasiswaan seperti CIMSA FK Unila dan LUNAR-MRC FK Unila. Penulis juga berperan dalam berbagai kegiatan ilmiah tingkat fakultas dan universitas. Penulis memiliki ketertarikan dalam bidang histopatologi, mikrobiologi, dan parasitologi. Penulis memiliki sejumlah prestasi di tingkat nasional dan internasional, di antaranya Juara 1 Olimpiade Infeksi Tropis Unila *Medical Olympiad*, *Silver Medalist* bidang penyakit infeksi di *Regional Medical Olympiad*, Delegasi Universitas Lampung di *Indonesian International Medical Olympiad* (IMO), Delegasi di SIMPIC Mahidol University, serta beberapa penghargaan dalam kompetisi desain poster.

“Dialah yang menjadikan bumi untuk kamu dalam keadaan mudah dimanfaatkan. Maka, jelajahilah segala penjurunya dan makanlah sebagian dari rezeki-Nya. Hanya kepada-Nya kamu (kembali setelah) dibangkitkan.”

– QS. Al-Mulk 67:15

SANWACANA

Alhamdulillahirrabilalamin puji syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “HUBUNGAN TUMOR NASOFARING DENGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023-2024” disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana di Fakultas Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Pembimbing Pertama penulis yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, memberikan masukan dan saran yang konstruktif selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas segala dukungan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi, penulis sangat menghargai ilmu yang telah dibagikan;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. dr. Septia Eva Lusina, S.Ked., Sp.F., selaku Pembimbing Kedua, yang bersedia meluangkan waktu dan tenaga, serta dengan sabar memberikan bimbingan, dukungan, masukan, dan saran yang membangun dalam

penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas segala bimbingan dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis;

6. Dr. dr. Fatah Satya Wibawa, Sp.THT-KL., selaku Pembahas, yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan masukan, saran, dan pembahasan yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak akan pernah saya lupakan. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
7. dr. Waluyo Rudiyanto, M.Kes., Sp.KKLP., selaku Ketua Departemen Anatomi, Histologi, dan Patologi Anatomi. Penulis mengucapkan terima kasih atas ilmu dan pengalaman yang diberikan selama penulis menjadi Asisten Dosen Histologi;
8. Dr. dr. Susianti, M.Sc., AHK(K)., selaku Dosen Pengampu Bidang Ilmu Histologi, yang telah memberikan kesempatan, arahan, dan ilmu kepada penulis untuk menjadi Asisten Dosen Histologi;
9. Bapak Bayu Anggileo Pramesona, S.Kep., Ns., MMR., Ph.D., selaku Pembimbing akademik, yang telah memberi nasihat, solusi, dan mengarahkan yang penulis selama proses perkuliahan;
10. Segenap jajaran pimpinan, tenaga medis, serta staf administrasi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, yang telah memberikan izin, dukungan, dan fasilitas kepada penulis selama proses pengambilan data rekam medis untuk penelitian ini;
11. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan;
12. Ayah, Bunda, Kakek, Nenek, dan seluruh keluarga yang senantiasa memberikan doa, dukungan, serta kasih sayang tanpa henti sepanjang proses penyusunan skripsi ini;
13. Asisten dosen histologi angkatan 2022, yang telah menjadi rekan, tempat berdiskusi, dan sumber semangat selama menjalani kegiatan akademik maupun praktikum. Saya sangat menghargai kebersamaan dan kerja sama yang telah terjalin;
14. Teman seperjuangan KOKOBOP dan Anat IPK 4, yang telah memberikan dukungan, kebersamaan, serta semangat yang tidak pernah putus. Penulis

bersyukur atas kehadiran kalian yang selalu memberikan energi positif selama perjalanan akademik ini.

15. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih untuk segala memori indahnya selama 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter yang profesional;
16. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi kebermanfaatan bagi para pembacanya.

Bandar Lampung, 1 November 2025
Penulis

Andi Rassya Daffa Islami

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN NASOPHARYNGEAL TUMOR AND THE NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AT DR. H. ABDUL MOELOEK GENERAL HOSPITAL, LAMPUNG PROVINCE, IN THE 2023–2024 PERIOD

By

ANDI RASSYA DAFFA ISLAMI

Background: Nasopharyngeal carcinoma is an aggressive malignant tumor commonly found in Asia, including Indonesia, and occurs more frequently in men. Its development is associated with Epstein–Barr virus (EBV) and high nitrosamine intake. Definitive diagnosis requires an invasive biopsy, which often yields inflammatory or benign findings. An additional biomarkers is needed for early screening. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is an easily obtainable marker of systemic inflammation and reflects the imbalance between neutrophils and lymphocytes as antitumor. Studies have shown that a high NLR is associated with more advanced disease stages, poorer prognosis, and higher EBV DNA levels.

Methods: This study was an analytical observational study with a cross-sectional design. A total of 105 medical records of patients who underwent nasopharyngeal biopsy. The independent variable was the nasopharyngeal tumor characteristics, categorized into inflammatory lesions, benign tumors, and malignant tumors. The dependent variable was the NLR, categorized as low (≤ 3) and high (> 3). The association between variables was analyzed using the Chi-square test.

Results: The nasopharyngeal tumor characteristics in biopsied patients showed 75 cases of nasopharyngeal cancer (71.4%), 14 benign tumors (13.3%), and 16 cases of nasopharyngitis (15.2%). Most patients had a high NLR, with 61 patients (58.1%), whereas low NLR was found in 44 patients (41.9%). Statistical analysis demonstrated a significant association between NLR and nasopharyngeal tumor characteristics ($p < 0.05$).

Conclusions: : There is a significant relationship between the nasopharyngeal tumor characteristics and the neutrophil-to-lymphocyte ratio. NLR may be considered as an adjunct parameter prior to performing a biopsy.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma, nasopharyngeal tumor, neutrophil-to-lymphocyte ratio

ABSTRAK

HUBUNGAN TUMOR NASOFARING DENGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2023-2024

Oleh

ANDI RASSYA DAFFA ISLAMI

Latar Belakang: Kanker nasofaring merupakan tumor ganas agresif yang banyak ditemukan di Asia, termasuk Indonesia, dan lebih sering terjadi pada pria. Perkembangannya dikaitkan dengan Epstein–Barr virus (EBV) serta konsumsi tinggi nitrosamin. Diagnosis pasti memerlukan biopsi yang bersifat invasif, dan sering menghasilkan temuan inflamasi atau tumor jinak sehingga dibutuhkan biomarker untuk skrining awal. Rasio neutrofil limfosit (RNL) merupakan penanda inflamasi sistemik yang mudah diperoleh dan mencerminkan ketidakseimbangan antara neutrofil dan limfosit sebagai sel imun antitumor. Penelitian menunjukkan bahwa RNL tinggi berkaitan dengan stadium lebih lanjut, prognosis buruk, dan kadar DNA EBV yang lebih tinggi.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Sebanyak 105 rekam medis pasien biopsi nasofaring. Variabel bebas adalah gambaran tumor (lesi inflamasi, tumor jinak, tumor ganas) dan variabel terikat adalah RNL yang dikategorikan menjadi rendah (≤ 3) dan tinggi (> 3). Analisis hubungan antarvariabel menggunakan uji *Chi-square*.

Hasil: Gambaran tumor nasofaring pada pasien yang menjalani biopsi menunjukkan 75 kasus kanker nasofaring (71,4%), 14 kasus tumor jinak (13,3%), dan 16 kasus nasofaringitis (15,2%). Sebagian besar pasien memiliki RNL tinggi, yaitu 61 orang (58,1%), sedangkan RNL rendah ditemukan pada 44 orang (41,9%). Uji statistik menunjukkan hubungan bermakna antara RNL dan gambaran tumor nasofaring ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan signifikan antara gambaran tumor nasofaring dengan rasio neutrofil limfosit. Nilai RNL dapat dipertimbangkan untuk skrining awal tumor nasofaring.

Kata Kunci: kanker nasofaring, tumor nasofaring, rasio neutrofil limfosit,

DAFTAR ISI

Halaman	
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	vii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	6
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat	6
1.4.3 Manfaat Bagi Instansi Kesehatan	6
1.4.4 Manfaat Bagi Institusi.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Anatomi Nasofaring	7
2.2 Histologi Nasofaring	8
2.3 Penyakit Pada Nasofaring	9
2.3.1 Nasofaringitis Akut.....	9
2.3.2 Nasofaringitis Kronis	15
2.3.3 Angiofibroma Nasofaring	21
2.3.4 Kanker Nasofaring	26
2.4 Biopsi.....	45
2.4.1 Definisi Biopsi.....	45
2.4.2 Jenis dan Prosedur Biopsi	45
2.4.3 Biopsi Nasofaring	46
2.5 Rasio Neutrofil Limfosit	48
2.5.1 Perhitungan Kadar Leukosit	48
2.5.2 Neutrofil Absolut	48
2.5.3 Limfosit Absolut	50
2.5.4 Definisi Rasio Neutrofil Limfosit	51
2.5.5 Perhitungan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)	53

2.5.6 Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Hasil Biopsi Nasofaring.....	53
2.6 Kerangka Teori.....	55
2.7 Kerangka Konsep	56
2.8 Hipotesis Penelitian	56
2.8.1 Hipotesis Null (Ho).....	56
2.8.2 Hipotesis Kerja (Ha)	56
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	57
3.1 Metode Penelitian.....	57
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	57
3.2.1 Waktu Penelitian.....	57
3.2.2 Tempat Penelitian	57
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	57
3.3.1 Populasi Penelitian.....	57
3.3.2 Sampel Penelitian	58
3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel.....	58
3.3.4 Variabel Bebas (<i>independent variable</i>)	58
3.3.5 Variabel Terikat (<i>dependent variable</i>).....	58
3.4 Kriteria Sampel	58
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	58
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	59
3.5 Definisi Operasional	59
3.6 Teknik Pengambilan Data.....	60
3.7 Prosedur dan Alur Penelitian	60
3.7.1 Prosedur Penelitian	60
3.7.2 Alur Penelitian.....	61
3.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	62
3.8.1 Pengolahan Data	62
3.8.2 Analisis Data	62
3.9 Etika Penelitian	63
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	64
4.1 Gambaran Umum Penelitian	64
4.2 Karakteristik Dasar Sampel Penelitian	65
4.3 Analisis Univariat.....	66
4.3.1 Tumor Nasofaring.....	66
4.3.2 Hitung Neutrofil Absolut	66
4.3.3 Hitung Limfosit Absolut	67
4.3.4 Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)	68
4.4 Analisis Bivariat	68
4.5 Pembahasan.....	69
4.5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	69
4.5.2 Tumor Nasofaring.....	72
4.5.3 Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)	74
4.5.4 Hubungan Tumor Nasofaring dengan Rasio Neutrofil Limfosit	77
4.6 Keterbatasan Penelitian	79

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	81
5.1 Kesimpulan	81
5.2 Saran Penelitian.....	81
DAFTAR PUSTAKA	83
LAMPIRAN.....	93

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Tipe Kanker Nasofaring Berdasarkan WHO 2005	40
2.2 Klasifikasi TNM Kanker Nasofaring Menurut AJCC VIII	42
2.3 Klasifikasi Stadium Klinis Kanker Nasofaring	43
3.1 Definisi Operasional.....	59
4.1 Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin dan Usia Pasien Tumor.....	65
4.2 Hasil Analisis Univariat Gambaran Histopatologi Nasofaring.....	66
4.3 Hasil Analisis Univariat Hitung Neutrofil Absolut.....	67
4.4 Analisis Univariat Hitung Limfosit Absolut.....	67
4.5 Hasil Analisis Univariat Rasio Neutrofil Limfosit	68
4.6 Hasil Uji <i>Crosstabs Chi-Square</i>	69
4.7 Gambaran Mikroskopis Hasil Biopsi Tumor Nasofaring	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Anatomi Faring	7
2.2 Histologi Sel Epitel Pernapasan Atas Perbesaran kuat	9
2.3 Nasofaringitis kronis	20
2.4 Gambaran Histopatologis Angiofibroma Nasofaring	24
2.5 Tampilan Makroskopis Angiofibroma Nasofaring	24
2.6 Gambaran Nasoendoskopi Kanker Nasofaring	35
2.7 Algoritma Dignosis Kanker Nasofaring	38
2.8 Gambaran Histopatologis Kanker Nasofaring Tipe I	40
2.9 Gambaran Histopatologis Kanker Nasofaring Tipe IIa	41
2.10 Gambaran Histopatologis Kanker Nasofaring Tipe IIb	41
2.11 Algoritma Penatalaksanaan Kanker Nasofaring	44
2.12 Sel Neutrofil perbesaran 1500×	50
2.13 Sel Limfosit perbesaran 1500×	51
2.14 Kerangka Penelitian	55
2.15 Kerangka Konsep	56
3.1 Alur Penelitian	61

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Izin Pra Survei.....	94
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian	95
Lampiran 3. <i>Ethical Clearance</i> RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung	96
Lampiran 4. Dokumentasi Pengambilan Data	97
Lampiran 5. Data Penelitian	98
Lampiran 6. Hasil analisis	103

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
COX-2	: Cyclooxygenase-2
CRP	: C-reactive Protein
CT-Scan	: <i>Computerized Tomography Scan</i>
EBV	: Epstein-Barr Virus
FNAB	: <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
IARC	: <i>International Agency for Research on Cancer</i>
IL	: Interleukin
ISH	: <i>In Situ Hybridization</i>
ISPA	: Infeksi Saluran Pernapasan Atas
KNF	: Kanker Nasofaring
LMP	: <i>Latent Membrane Protein</i>
MMP-9	: Matrix Metalloproteinase-9
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
RADT	: <i>Rapid Antigen Detection Test</i>
RNL	: Rasio Neutrofil Limfosit
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker nasofaring (KNF) adalah tumor ganas agresif pada epitel mukosa kepala dan leher. Tumor ganas nasofaring yang paling sering ditemukan adalah KNF tipe tidak berdiferensiasi (Kumar *et al.*, 2020). Nasofaring dapat memiliki beragam jenis lesi karena susunan histologinya yang kompleks. Terdapat beberapa lesi membentuk massa yang meniru tumor, menyebabkan penebalan, dan meningkatkan aktivitas metabolismik sehingga tampak seperti tumor ganas (Ozsen *et al.*, 2022). Pada tahun 2022, dilaporkan terdapat 120.416 kasus baru kanker nasofaring di seluruh dunia, dengan 83% kasus berasal dari wilayah Asia. Kawasan Asia Tenggara menjadi wilayah dengan jumlah kasus kanker nasofaring tertinggi di benua Asia dengan kasus kanker nasofaring dilaporkan terjadi 4,7 kasus per 100.000 penduduk. Kasus kanker nasofaring di Indonesia berada di urutan keempat dengan kasus baru terbanyak yang dialami oleh pria dengan total 14.497 kasus. Secara keseluruhan baik pria dan wanita di Indonesia, kasus kanker nasofaring dilaporkan terjadi sekitar 4,6 kasus per 100.000 penduduk, dengan lebih dari 18.000 kasus baru ditemukan setiap tahunnya (Bray *et al.*, 2024).

Perkembangan karsinoma nasofaring dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain infeksi virus Epstein-Barr (EBV), konsumsi makanan tinggi nitrosamin (seperti makanan fermentasi dan ikan asin), faktor hereditas, usia, serta faktor lingkungan seperti merokok dan paparan asap kimia (Kumar *et al.*, 2020). Kejadian displasia berat hingga karsinoma in situ pada nasofaring berhubungan dengan infeksi virus Epstein-Barr yang bersifat

laten di jaringan lokal. Konsumsi makanan yang diasinkan juga berhubungan dengan aktivasi virus Epstein-Barr karena makanan tersebut mengandung zat-zat yang memicu reaktivasi virus (Petersson, 2015).

Virus Epstein-Barr (EBV) merupakan virus tumor manusia pertama yang ditemukan. Infeksi EBV secara luas dikenal sebagai penyebab utama mononukleosis infeksiosa. Virus ini juga berperan dalam patogenesis berbagai jenis kanker seperti kanker nasofaring, limfoma Hodgkin, dan limfoma Burkitt (Riedel *et al.*, 2019). EBV terdeteksi pada 100% kasus kanker nasofaring non-keratinisasi, dengan mekanisme infeksi yang melibatkan sel B dan sel epitel. Virus ini berpindah antara sel B dan sel epitel selama siklus infeksinya, yang membantu virus bertahan di dalam tubuh manusia. Virus ini mampu mengubah limfosit B menjadi sel yang terus berkembang biak dan bersifat abadi atau *immortalized* (Tsao *et al.*, 2017).

Faktor risiko lain yang menyebabkan kanker nasofaring adalah mengonsumsi makanan yang diawetkan dengan garam, seperti ikan asin. Makanan tersebut mengandung nitrosamin dan nitrit yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker nasofaring. Nitrit secara alami bukan merupakan senyawa karsinogenik, namun dapat bereaksi dengan amida dan amina sekunder yang menghasilkan nitrosamida dan nitrosamin, yang berperan sebagai agen onkogenik. Nitrosamin dalam ikan asin atau makanan awetan lainnya serta kebiasaan merokok dapat menyebabkan lesi pra-invasif tingkat rendah. Lesi yang mengalami kejadian genetik dan epigenetik tambahan menjadi rentan terhadap infeksi EBV (Young *et al.*, 2016). Nitrosamin dimetabolisme menjadi senyawa karsinogenik reaktif oleh enzim CYP2E1, yang terutama diekspresikan pada epitel rongga hidung manusia. Selain itu, ikan yang diawetkan dengan garam juga dapat mengandung zat-zat yang menginduksi reaktivasi EBV, mutagen bakteri, serta genotoksin langsung yang secara keseluruhan turut berkontribusi terhadap peningkatan risiko kanker nasofaring (Mydin & Okekpa, 2019).

Hubungan antara peradangan dan kanker telah dilaporkan bersifat interaktif dan sinergis. Tumor dengan EBV positif lebih berkembang pada lokasi dengan peradangan kronis jangka panjang. Ciri khas dari banyak kanker yang berkaitan dengan infeksi EBV menunjukkan keterlibatan peradangan kronis (Young *et al.*, 2016). Hal ini berkaitan dengan ciri khas kanker (*hallmarks of cancer*), yaitu proliferasi mandiri, penghindaran apoptosis, angiogenesis berkelanjutan, dan kemampuan menghindari sistem imun. Mekanisme yang mendukung hal tersebut ini adalah peradangan kronis yang menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan dan penyebaran sel kanker. Area dengan peradangan kronis sering kali memiliki risiko neoplasia yang lebih tinggi hal ini disebabkan karena inflamasi kronik mendorong proliferasi sel yang berulang, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya mutasi somatik. Peradangan kronik terbukti berkontribusi terhadap karsinogenesis melalui mekanisme peningkatan sel punca jaringan, produksi *reactive oxygen species* (ROS), dan mediator inflamasi yang memperpanjang umur sel rusak. Peningkatan jumlah sel inflamasi dan infiltrasi sitokin sering ditemukan dalam biopsi tumor (Kumar *et al.*, 2020). Faktor inflamasi di lokasi tersebut dapat memfasilitasi angiogenesis tumor, menghambat imunitas adaptif anti-tumor, serta menyebabkan ketidakpekaan terhadap regulasi hormon. Selain itu, neoplasma juga melepaskan sitokin dan kemokin ke dalam sirkulasi sistemik untuk mengatur kadar limfosit dan neutrofil (Ye *et al.*, 2018).

Gold standart diagnosis dari kanker nasofaring secara klinis dilakukan dengan kombinasi pemeriksaan nasoendoskopi dan pengambilan sampel jaringan (biopsi) dari lesi yang dicurigai. Terdapat sebuah penelitian terhadap 1.074 pasien, hasil biopsi menunjukkan bahwa 996 kasus merupakan nasofaringitis kronis, 47 merupakan lesi jinak, dan 31 merupakan lesi ganas. Hal ini menunjukkan bahwa hasil biopsi pada pasien dengan massa nasofaring tidak jarang menghasilkan gambaran histopatologi yang membingungkan berupa temuan jelas ganas, beberapa sampel menunjukkan perubahan inflamasi atau sebaliknya lesi ganas yang

tercampur reaksi inflamasi sehingga dapat mempersulit penentuan diagnosis akhir (Arslan *et al.*, 2019). Nasofaringitis kronis ditandai oleh gejala yang menetap dan berkepanjangan. Diagnosis tumor nasofaring sering kali menimbulkan tantangan karena adanya kemiripan gejala dengan sejumlah kondisi lain, seperti nasofaringitis pada daerah inflamasi kronis (Li *et al.*, 2019). Sampai saat ini, diagnosis awal nasofaringitis kronis umumnya masih mengandalkan pengalaman klinis tenaga medis, yang didasarkan pada anamnesis kepada pasien. Oleh karena itu, diperlukan adanya biomarker dini yang dapat mendukung proses diagnosis sebelum tindakan invasif berupa biopsi dilakukan (Wang *et al.*, 2017).

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) telah diidentifikasi sebagai biomarker sistemik yang mencerminkan status inflamasi sistemik. Peningkatan RNL mencerminkan dominasi respons pro-inflamasi oleh neutrofil dan penurunan fungsi imun adaptif yang diwakili oleh limfosit (Chua *et al.*, 2016). RNL dapat menjadi biomarker potensial untuk kanker nasofaring dan menarik perhatian klinis karena keterjangkauannya serta kemudahan dalam menghitung rasio tersebut dari hitungan sel darah rutin pasien (Cupp *et al.*, 2020; Yao *et al.*, 2019).

Berdasarkan penelitian dari Kandaz pada tahun 2025, ditemukan bahwa pada 97 pasien kanker nasofaring menunjukkan bahwa pasien dengan $RNL \leq 3$ memiliki angka kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 72,3%, dibandingkan dengan hanya 56,8% pada pasien dengan $RNL > 3$. Perbedaan ini bermakna secara statistik ($p=0,047$), menunjukkan bahwa RNL yang tinggi dapat menjadi indikator prognosis yang buruk pada kanker nasofaring (Kandaz *et al.*, 2025). Sebuah penelitian lain dari Chua pada tahun 2016 menemukan bahwa nilai RNL yang tinggi ($\geq 3,0$) secara signifikan berhubungan dengan status tumor, status nodus, stadium klinis keseluruhan, serta tingginya kadar DNA Epstein-Barr virus (EBV) pra-pengobatan ($p < 0,005$) (Chua *et al.*, 2016).

Berdasarkan berbagai hasil penelitian yang telah diuraikan, penelitian terdahulu masih berfokus pada nilai RNL sebagai penanda prognosis, dan belum ada penelitian yang mengevaluasi potensi RNL sebagai parameter prediktif yang dapat berkaitan dengan hasil biopsi secara lebih umum, baik inflamasi maupun neoplastik. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara rasio neutrofil-limfosit (RNL) dengan hasil biopsi nasofaring.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan sebelumnya, didapatkan rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut :

Bagaimana hubungan tumor nasofaring dengan rasio neutrofil limfosit (RNL) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023-2024?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan tumor nasofaring dengan rasio neutrofil-limfosit di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023-2024.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran tumor nasofaring di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
2. Mengetahui data distribusi kategori jumlah neutrofil pada pasien dengan tumor nasofaring di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
3. Mengetahui data distribusi kategori jumlah limfosit pada pasien dengan tumor nasofaring di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai hubungan tumor nasofaring dengan rasio neutrofil-limfosit di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023-2024.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pentingnya pemeriksaan laboratorium dalam mendeteksi dini penyakit dan keganasan pada nasofaring.

1.4.3 Manfaat Bagi Instansi Kesehatan

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan dalam mengoptimalkan penggunaan parameter hematologi berupa rasio-neutrofil limfosit sebagai pemeriksaan penunjang dalam menilai kemungkinan keganasan pada kasus-kasus pada nasofaring.

1.4.4 Manfaat Bagi Institusi

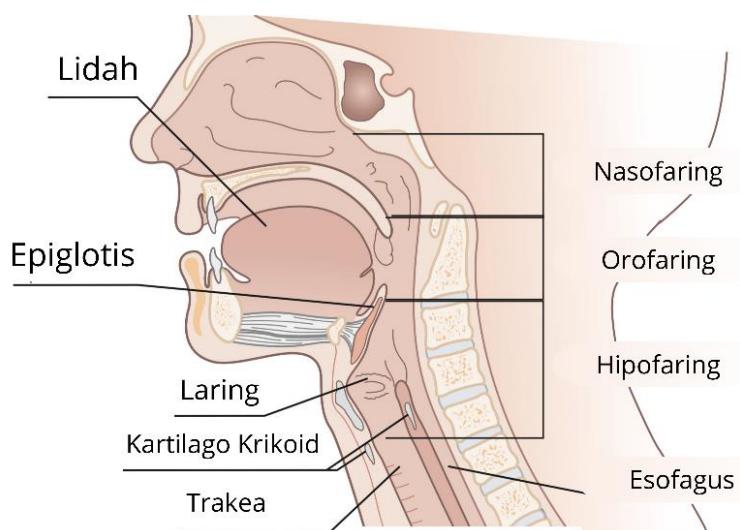
Penelitian ini dapat menjadi sumber informasi terkait bidang ilmu histopatologi terutama terkait biopsi nasofaring yang dapat dipergunakan untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Nasofaring

Nasofaring merupakan suatu ruang dalam saluran pernapasan bagian atas yang dibatasi secara anterior oleh koana, secara superior oleh tulang basisfenoid, secara lateral oleh pelat pterigoid medial, secara posterior oleh otot konstriktor faring superior, dan secara inferior oleh langit-langit lunak (Pagano & Márquez, 2022). Nasofaring merupakan salah satu dari tiga bagian faring yang terletak pada bagian atas. Nasofaring terletak di belakang organ hidung dan meluas ke langit-langit lunak (*soft palatum*) organ mulut. Langit-langit lunak, yang membentuk bagian posterior dari atap rongga mulut, merupakan sekat berotot berbentuk lengkung antara nasofaring dan orofaring yang dilapisi oleh membran mukosa (Tortora & Derrickson, 2017).



Gambar 2.1 Anatomi Faring (Clarke, 2014)

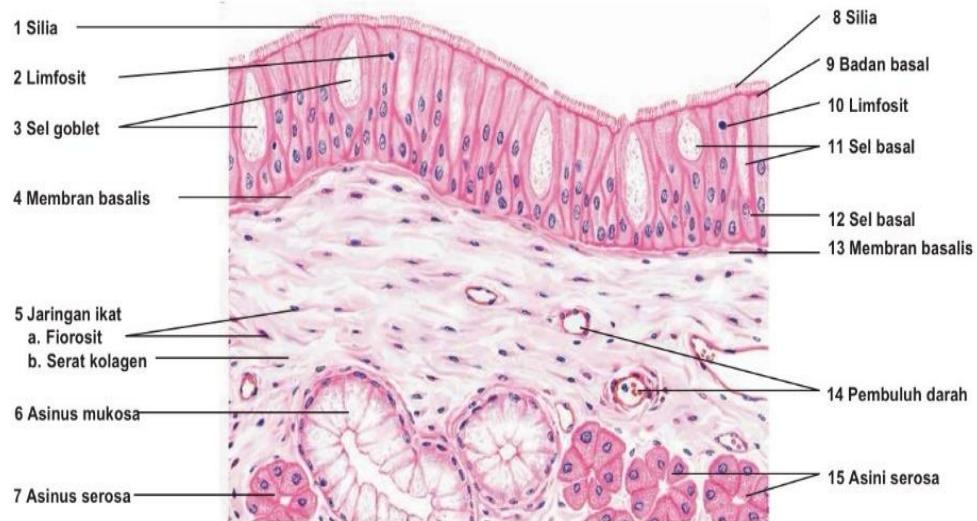
Terdapat lima bukaan pada dinding nasofaring, yaitu dua koana (lubang hidung bagian dalam), dua saluran yang menuju ke tuba auditorius (tuba faringotimpani), yang lebih dikenal sebagai tuba eustachius, dan satu bukaan ke arah orofaring. Dinding posteriornya juga mengandung tonsil faringeal, atau dikenal juga sebagai adenoid. Melalui koana, nasofaring menerima udara dari rongga hidung beserta paket-paket mukus yang mengandung debu (Tortora & Derrickson, 2017).

2.2 Histologi Nasofaring

Nasofaring dilapisi oleh epitel pernapasan yaitu kolumnar pseudopalisade berlapis semu bersilia (*epithelium pseudostraticatum columnare ciliatum*), dan silia tersebut menggerakkan mukus ke arah bagian paling bawah dari faring. Nasofaring juga menukar sejumlah kecil udara dengan tuba auditorius untuk menyamakan tekanan udara antara telinga tengah dan atmosfer (Tortora & Derrickson, 2017). Epitel kolumnar (silindris) pseudopalisade berlapis semu bersilia memiliki karakteristik sel-sel membentuk beberapa lapisan. Pada potongan serial menunjukkan bahwa semua sel berada di membrana basalis. Namun, karena sel-sel epitel ini mempunyai bentuk dan ketinggian berbeda, tidak semua sel mencapai permukaan. Oleh karena itu, epitel ini disebut bertingkat semu dan bukan bertingkat (Eroschenko, 2022).

Sel epitel nasofaring dilapisi oleh silia yang tersusun rapat dan motil menutupi seluruh apeks sel pada sel bersilia, kecuali sel goblet. Silia epitel menunjukkan pola berdenyut gerakan cepat untuk mendorong arus cairan materi yang bertahan dalam satu arah pada epitel. Gerak silia terjadi melalui perubahan-perubahan dalam konformasi dari aksonema. Protein aksesorai membuat setiap silia yang relatif kaku tetapi tetap elastis (Mescher, 2018). Sel goblet berbentuk oval berwarna terang yang terselip di antara sel-sel bersilia. Setiap silium berasal dari badan basal (*curpusculum hasale*), yang morfologi internalnya identik dengan sentriol. Pada bagian bawah sel

terdapat membrana basalis berfungsi memisahkan epitel bertingkat semu dari jaringan ikat di bawahnya (Eroschenko, 2022).



Gambar 2.2 Histologi Sel Epitel Pernapasan Atas Perbesaran kuat
(Eroschenko, 2022)

2.3 Penyakit Pada Nasofaring

2.3.1 Nasofaringitis Akut

2.3.1.1 Definisi Nasofaringitis Akut

Nasofaringitis akut adalah infeksi akut pada nasofaring yang dapat terjadi secara terlokalisasi hanya pada area nasofaring saja, atau merupakan bagian dari infeksi saluran pernapasan atas yang lebih menyeluruh (Dhingra & Dhingra, 2022). Gambaran patologis nasofaringitis akut sangat mirip dengan yang dikenal sebagai faringitis yang berhubungan dengan *common cold*. Nasofaringitis akut atau *common cold* merupakan penyakit yang sering terjadi, bersifat jinak, dan dapat sembuh sendiri (*self-limiting*) tergantung dari penyebabnya (Duong *et al.*, 2024; Razzak *et al.*, 2024).

2.3.1.2 Etiologi dan Faktor Resiko Nasofaringitis Akut

Nasofaringitis akut dapat disebabkan oleh beragam patogen, baik virus maupun bakteri. Sekitar 65% kasus berasal dari infeksi virus, terutama rhinovirus, influenza, dan parainfluenza. Virus lain juga dapat menjadi penyebab penyakit ini seperti *respiratory syncytial virus* (RSV), herpes simplex virus (HSV), adenovirus, dan Epstein-Barr virus (EBV). Sekitar 35% kasus disebabkan oleh bakteri, dengan *Streptococcus pyogenes* (GAS) bertanggung jawab atas 25% kasus nasofaringitis bakteri. Bakteri lain, termasuk *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella*, dan *Mycoplasma*, menyumbang 10% sisanya. Sebagian kecil kasus nasofaringitis dapat terjadi akibat proses inflamasi sistemik autoimun seperti SLE dan penyakit Kawasaki, atau akibat iritasi berat karena refluks gastroesophageal (GERD), konsumsi alkohol, maupun kebiasaan merokok (Alsaeed & Rizk, 2017).

Faktor yang dapat memicu nasofaringitis akut antara lain kedinginan, paparan udara dingin secara tiba-tiba, serta lingkungan yang padat. Penyakit ini paling sering terjadi pada anak-anak usia di bawah lima tahun. Anak yang bersekolah atau dititipkan di tempat penitipan anak (*day care*) lebih mudah tertular dan juga bisa menularkan ke anggota keluarganya. Secara umum, anak-anak bisa mengalami tiga sampai delapan kali infeksi saluran napas dalam setahun, remaja dan orang dewasa sekitar dua sampai empat kali, sedangkan orang berusia di atas 60 tahun biasanya kurang dari satu kali per tahun (S. K. Singh & Tripathi, 2021).

2.3.1.3 Patogenesis Nasofaringitis Akut

Virus penyebab nasofaringitis akut masuk melalui mukosa hidung atau konjungtiva, virus dapat ditemukan kembali di nasofaring. Berbeda dengan influenza yang menyebabkan kerusakan langsung pada sel epitel, infeksi rhinovirus tidak menimbulkan sitotoksitas langsung. Produksi bradikinin berhubungan dengan munculnya nyeri tenggorok, *rhinore* (hidung berair), dan hidung tersumbat (Eccles, 2023). Infeksi virus pada saluran pernapasan bagian atas memicu respons imun bawaan lokal pada epitel yang terinfeksi, dan respons ini bertanggung jawab atas munculnya seluruh gejala. Respons imun bawaan memicu gejala secara sistemik maupun lokal (Carty *et al.*, 2021).

2.3.1.4 Patofisiologi dan Manifestasi Klinis Nasofaringitis Akut

Nasofaringitis akut umumnya berlangsung selama 7–15 hari. Manifestasi awal berupa rasa kering dan terbakar pada tenggorokan di atas palatum mole. Setelah itu, timbul nyeri dan ketidaknyamanan di bagian belakang hidung, kadang disertai kesulitan menelan. Pada kasus yang lebih berat, pasien dapat mengalami demam dan pembesaran kelenjar getah bening servikal (Dhingra & Dhingra, 2022). Gejala lokal dimediasi oleh mediator inflamasi seperti bradikinin dan prostaglandin. Bradikinin dihasilkan melalui pelepasan enzim kalikrein dari sel epitel, dan enzim ini mengubah kininogen menjadi bradikinin. Bradikinin dapat bekerja pada pembuluh darah dan saraf sehingga menimbulkan gejala nyeri dan sakit tenggorokan, bersin, hidung meler, pelebaran pembuluh darah hidung, serta hidung tersumbat (Kaplan & Ghebrehiwet, 2021).

Kongesti hidung merupakan gejala lanjutan dari infeksi saluran pernapasan yang berkembang selama minggu pertama setelah timbulnya gejala. Mekanisme kongesti hidung bergantung pada dilatasi sinus vena di epitel nasal sebagai respons terhadap mediator vasodilator seperti bradykinin (Kuchar *et al.*, 2015). Struktur vaskular yang kompleks di rongga hidung berfungsi untuk memodifikasi morfologi rongga tersebut serta menjaga kondisi udara nasal tetap normal. Struktur vaskular ini paling menonjol pada septum, konka inferior, dan konka media (Harvey *et al.*, 2024).

Gejala batuk pada nasofaringitis akut merupakan refleks protektif yang berfungsi untuk mencegah aspirasi makanan dan cairan ke dalam saluran napas, serta membersihkan saluran pernapasan dari mukus dan benda asing lainnya. Refleks ini dimediasi secara eksklusif oleh saraf vagus. Peradangan saluran napas yang terjadi pada rinitis harus mencapai laring terlebih dahulu untuk dapat menimbulkan batuk (Kuchar *et al.*, 2015). Gejala sistemik seperti malaise, nyeri otot, dan sakit kepala kemungkinan berkaitan dengan pelepasan mediator inflamasi, terutama sitokin dan prostaglandin. Rhinovirus sendiri memiliki kemampuan untuk menyebar ke saluran pernapasan bawah, aliran darah, hingga saluran gastrointestinal, serta dapat bertindak sebagai *co-pathogen* bersama virus respirasi maupun bakteri lainnya (To *et al.*, 2017).

2.3.1.5 Diagnosis Nasofaringitis Akut

Diagnosis nasofaringitis akut dimulai dari melihat riwayat medis yang mencakup informasi mengenai kontak dengan penderita, paparan di tempat penitipan anak, sekolah, lingkungan tempat tinggal maupun kerja, riwayat perjalanan, penyakit penyerta, status imunisasi, dan alergi. Tinjauan gejala

perlu mencatat tingkat keparahan secara semi-kuantitatif pada nyeri faring, sinus, telinga, serta sakit kepala. Karakteristik batuk harus dijelaskan, dan penting untuk menilai ada tidaknya dispnea (S. K. Singh & Tripathi, 2021).

Tanda vital pada umumnya berada dalam batas normal. Bila ada demam, biasanya bersifat ringan (*low-grade*). Temuan klinis berupa demam tinggi, faringitis, tonsilitis, otitis, limfadenopati servikal, mengi, batuk produktif, atau dispnea dapat memperumum diagnosis dari *common cold* atau adanya diagnosis alternatif (S. K. Singh & Tripathi, 2021). Prinsip yang diutamakan adalah mengurangi penggunaan antibiotik, karena ko-infeksi bakteri berat jarang ditemukan. Pendekatan ini juga bertujuan untuk meminimalkan kebutuhan terhadap pemeriksaan penunjang dan dapat memperpendek durasi perawatan di rumah sakit sehingga mencegah transmisi nosocomial (Navarro-Marí, 2016).

Diagnosis nasofaringitis akut sering kali sulit karena banyaknya jenis virus dan bakteri yang dapat menimbulkan gejala serupa. Sebagian besar kasus merupakan infeksi virus pernapasan yang dapat sembuh sendiri tanpa terapi khusus. Pada nasofaringitis akut, penyebab tersering adalah rhinovirus dan adenovirus, sehingga pemeriksaan penunjang biasanya tidak diperlukan (Dhaini *et al.*, 2024).

Pasien dapat diklasifikasikan ke dalam dua kelompok utama:

- a) Diduga nasofaringitis akut akibat virus pada anak usia <5 tahun, dengan gejala menyerupai influenza berupa batuk, rinitis, konjungtivitis, dan tenggorokan tampak kongestif, tanpa adanya limfadenitis servikal, serta durasi gejala singkat sekitar 5–7 hari.

b) Diduga nasofaringitis akut akibat bakteri pada anak usia ≥ 5 tahun, dengan manifestasi berupa *strawberry tongue*, limfadenitis, eksudat putih pada tonsil, ruam petekie pada palatum mole, serta eritema kulit terutama pada lipatan. Skenario lain adalah setiap ISPA yang berlangsung ≥ 10 hari meskipun tanpa demam (Alsaeed & Rizk, 2017).

Pasien dengan dugaan infeksi virus tidak memerlukan pemeriksaan penunjang dan cukup mendapatkan terapi simptomatik. Sementara itu, pasien dengan dugaan infeksi bakteri perlu menjalani pemeriksaan *Rapid Antigen Detection Test* (RADT). Apabila hasil RADT negatif perlu dilakukan kultur dan sensitivitas. Jika keduanya negatif, antibiotik sebaiknya tidak diberikan (Alsaeed & Rizk, 2017).

2.3.1.6 Penatalaksanaan Nasofaringitis Akut

Penatalaksanaan nasofaringitis akut dapat dilakukan berdasarkan dari etiologi yang mendasari. Hingga saat ini belum tersedia pengobatan yang dapat menyembuhkan nasofaringitis akut secara definitif. Penatalaksanaan yang diberikan bersifat simptomatik. Pendekatan ini bertujuan untuk meredakan gejala dan meningkatkan kenyamanan pasien selama masa infeksi. Beberapa jenis terapi umumnya digunakan untuk menangani beragam gejala, seperti demam, hidung tersumbat, bersin, dan rinore. Penelitian menunjukkan bahwa antihistamin memiliki efek dalam mengurangi gejala seperti rinore dan bersin (De Sutter *et al.*, 2015, 2022). Dekongestan nasal diketahui dapat membantu mengurangi obstruksi hidung dan sekresi mukus, melalui mekanisme vasokonstriksi pembuluh darah mukosa hidung (Deckx *et al.*, 2016).

Penatalaksanaan nasofaringitis akibat bakteri dapat menggunakan antibiotik. Penggunaan antibiotik direkomendasikan pada pasien dengan RADT positif. Pedoman *American Family Physician* menganjurkan pemberian antibiotik selama 3–4 hari sembari menunggu sampai hasil kultur dan sensitifitas tersedia, khususnya di daerah dengan risiko tinggi demam rematik seperti wilayah tropis dan negara berkembang, masyarakat miskin dan padat, serta lingkungan dengan kondisi hunian dan ventilasi yang buruk (Alsaeed & Rizk, 2017).

2.3.2 Nasofaringitis Kronis

2.3.2.1 Definisi Nasofaringitis kronis

Nasofaringitis kronis merupakan peradangan kronis pada mukosa, submukosa, dan jaringan limfoid nasofaring. Nasofaringitis kronis termasuk dalam peradangan saluran napas atas yang bersifat persisten dan sulit disembuhkan (Dhingra & Dhingra, 2022). Secara patologis, nasofaringitis kronis dibagi menjadi dua jenis, yaitu nasofaringitis kataral sederhana dan nasofaringitis hipertrofik. Gejala nasofaringitis kronis bervariasi antar individu. Umumnya, penderita mengalami berbagai ketidaknyamanan pada daerah nasofaring, seperti sensasi ada benda asing, dan sensasi terbakar. Kondisi ini sering berhubungan dengan infeksi kronis pada hidung, sinus paranasal, dan faring. Nasofaringitis juga umum dijumpai pada perokok berat, peminum alkohol, serta individu yang terpapar debu dan asap (Li *et al.*, 2019).

2.3.2.2 Etiologi dan Faktor Risiko Nasofaringitis Kronis

Nasofaringitis kronis sering kali disebabkan oleh agen infeksius maupun non-infeksius. Agen infeksius dapat disebabkan oleh

virus, bakteri, maupun jamur. Selain itu, nasofaringitis kronis juga dapat memiliki etiologi non-infeksius, atau disebabkan oleh faktor alergi maupun trauma, seperti akibat kontak dengan benda asing atau tindakan pembedahan (misalnya pasca-tonsilktomi). Kondisi ini juga dapat muncul akibat paparan iritan, seperti cairan panas, uap, zat asam dan basa, serta paparan radiasi. Beberapa penyakit sistemik, khususnya yang berkaitan dengan saluran pencernaan dan sistem kardiovaskular, juga diketahui berperan dalam patogenesis nasofaringitis kronis (Gostry *et al.*, 2019).

Beberapa faktor yang dapat memicu nasoasofaringitis kronis meliputi kebiasaan merokok, gangguan pada saluran cerna seperti gastroesophageal reflux disease (GERD), hernia hiatus, gastritis kronis (termasuk tipe atrofi), sindrom obstruksi bronkus (BOS), irritable bowel syndrome (IBS), gangguan fungsional gastrointestinal, kolesistitis kronis, dan pankreatitis. Selain itu, terdapat juga jenis-jenis nasofaringitis yang berhubungan dengan patogen tertentu, seperti virus Epstein-Barr pada kasus mononukleosis infeksiosa, *Yersinia enterocolitica* pada nasofaringitis yersinia, *Neisseria gonorrhoeae* pada nasofaringitis gonore, serta *Leptotrix buccalis* pada leptotrikosis faringeal (Gostry *et al.*, 2019).

2.3.2.3 Patogenesis Nasofaringitis Kronis

Nasofaringitis kronis merupakan peradangan berkepanjangan pada mukosa nasofaring yang biasanya disebabkan oleh berbagai faktor. Etiologi utama meliputi infeksi bakteri seperti *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, dan bakteri anaerob, serta infeksi virus yang berulang atau tidak teratasi dengan baik. Selain itu, iritasi kronis akibat alergen, polusi udara, merokok, dan paparan bahan kimia juga berperan penting

dalam perkembangan penyakit ini. Patogenesis nasofaringitis kronis diawali dengan kerusakan dan inflamasi pada lapisan mukosa nasofaring yang menyebabkan pembengkakan dan produksi lendir berlebihan (Popovych *et al.*, 2022). Proses inflamasi yang terus-menerus mengakibatkan perubahan struktural pada jaringan mukosa, seperti fibrosis dan penebalan, yang selanjutnya memperparah gangguan drainase lendir dan memperbesar risiko infeksi berulang. Kondisi ini juga melibatkan respon imun lokal yang tidak terkendali, yang memicu peradangan kronik dan memperlambat proses penyembuhan (Fokkens *et al.*, 2020).

Pada nasofaringitis akibat obat merupakan salah satu efek samping yang cukup signifikan dari beberapa jenis pengobatan, seperti penggunaan *angiotensin-converting enzyme* (ACE) inhibitor dan agen kemoterapi. Kemudian terdapat beberapa penyakit penyerta dapat secara langsung menyebabkan nasofaringitis, contohnya adalah penyakit Kawasaki, suatu vaskulitis mukokutan yang dapat menimbulkan nasofaringitis baik pada anak-anak maupun orang dewasa. nasofaringitis kronis juga merupakan manifestasi umum dari gastroesophageal reflux disease (GERD), yang saat ini lebih dikenal sebagai laryngopharyngeal reflux disorder. Dalam kasus-kasus ini, nasofaringitis dapat dipandang sebagai manifestasi langsung dari penyakit yang mendasarinya. Namun, pada kondisi lain, nasofaringitis bisa muncul sebagai akibat dari peningkatan kerentanan terhadap infeksi sekunder (Renner *et al.*, 2012).

Berbagai faktor lingkungan juga diketahui berperan dalam terjadinya nasofaringitis, termasuk polusi udara umum, polusi spesifik yang berkaitan dengan pekerjaan atau industri, serta polusi dalam ruangan. Suhu dan kelembapan udara juga

memengaruhi mukosa saluran napas, di mana udara panas dapat menimbulkan nyeri nasal, sementara paparan lingkungan dingin secara teratur menyebabkan rinitis dan nasofaringitis serta perubahan fungsi paru. Kurangnya kelembapan udara dalam ruangan turut dikaitkan dengan meningkatnya gejala sindrom gedung sakit (*sick building syndrome*), termasuk nasofaringitis (Renner *et al.*, 2012).

2.3.2.4 Patofisiologi dan Manifestasi Klinis Nasofaringitis Kronis

Gambaran klinis nasofaringitis kronis umumnya ditandai dengan rasa gatal, kering, tidak nyaman, serta nyeri pada belakang hidung. Pasien sering mengeluhkan adanya sensasi "lendir yang menggumpal" yang menimbulkan dorongan untuk batuk. Jika peradangan melibatkan tonjolan tubofaringeal, nyeri dapat menjalar ke telinga. Pada pemeriksaan palpasi, bisa ditemukan nyeri tekan dan pembesaran kelenjar getah bening servikal bagian atas, anterior, maupun posterior. Rasa nyeri yang muncul pada saat eksaserbasi nasofaringitis kronis berkaitan erat dengan sistem persarafan yang kaya di daerah nasofaring (Gostry *et al.*, 2019).

Nasofaringitis kronis dapat dibedakan menjadi dua bentuk utama, yaitu hipertrofik dan atrofik. Pada bentuk hipertrofik, perubahan patomorfologis ditandai dengan penebalan dan pembengkakan (edema) pada lapisan mukosa dan submukosa nasofaring. Secara klinis, pasien umumnya mengalami peningkatan sekresi cairan bening dari hidung, rasa gatal dan iritasi di tenggorokan, peningkatan produksi air mata, serta rasa geli pada hidung. Gejala lain yang sering muncul meliputi batuk terus-menerus, pengeluaran dahak, dan bersin-bersin, terutama pada pagi hari (Nikolaevna, 2018).

Nasofaringitis kronik bentuk atrofik ditandai oleh penipisan mukosa akibat penggantian jaringan epitel oleh serat jaringan ikat. Hal ini menyebabkan gejala yang berbeda, seperti tenggorokan kering, kesulitan menelan, dan bau mulut yang tidak sedap (Nikolaevna, 2018). Pada anak usia dini, tingginya kejadian infeksi virus yang disertai nasofaringitis kronis sering dikaitkan dengan disfungsi sistem imun, peningkatan reaktivitas alergi, serta keberadaan adenoiditis kronis. Sebuah studi dilakukan untuk mengkaji karakteristik sistem kekebalan pada anak dengan nasofaringitis kronis serta mengevaluasi efektivitas terapi menggunakan *Likopid* sebagai imunomodulator (Popovych *et al.*, 2022).

2.3.2.5 Diagnosis Nasofaringitis Kronis

Diagnosis nasofaringitis kronik dilakukan melalui pendekatan klinis yang komprehensif, melibatkan anamnesis menyeluruh, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang bila diperlukan. Pasien akan mengeluhkan gejala yang menetap selama lebih dari tiga bulan, seperti rasa kering atau mengganjal di belakang hidung, batuk kronis non-produktif, lendir posterior yang mengalir ke tenggorokan (postnasal drip), suara serak ringan, serta bau mulut (Mogitate, 2024). Pemeriksaan nasofaring dengan rinoskopi posterior atau nasoendoskopi menunjukkan adanya hipertrofi atau atrofi mukosa, sekret mukopurulen, pembesaran jaringan limfoid, atau tanda-tanda inflamasi kronis lainnya (Li *et al.*, 2019). Pemeriksaan penunjang seperti kultur nasofaring, uji alergi, dan tes fungsi imun dapat digunakan untuk mengidentifikasi faktor etiologi yang mendasari, termasuk infeksi bakteri kronis, gangguan imun, atau komponen alergi. Diagnosis banding juga perlu dipertimbangkan, terutama dengan kondisi seperti rinosinusitis kronik, adenoiditis, dan refluks laringofaring. Penegakan diagnosis yang tepat sangat

penting untuk menentukan arah terapi yang efektif dan mencegah komplikasi lebih lanjut (Mogitate, 2024).



Gambar 2.3 Nasofaringitis kronis (Hawke, 2021)

2.3.2.6 Penatalaksanaan Nasofaringitis Kronis

Tatalaksana nasofaringitis kronis bertujuan untuk mengurangi peradangan mukosa nasofaring, mengatasi gejala, serta mencegah kekambuhan. Pendekatan terapeutik meliputi terapi medis, modifikasi faktor risiko, dan dalam beberapa kasus, intervensi local (Mogitate, 2024). Terapi medis biasanya mencakup pemberian antibiotik selektif jika terdapat infeksi bakteri yang terbukti, antihistamin untuk kasus dengan komponen alergi, serta dekongestan topikal dalam durasi terbatas. Penggunaan larutan saline untuk irigasi nasofaring juga bermanfaat dalam membersihkan sekret dan menjaga kelembapan mukosa (Nikolaevna, 2018).

Epipharyngeal Abrasive Therapy (EAT) adalah Salah satu terapi lokal yang mulai banyak digunakan. Terapi ini dilakukan dengan cara menyeka mukosa nasofaring menggunakan kapas steril yang dicelupkan ke dalam larutan antiseptik seperti seng klorida (Nishi *et al.*, 2022). Prosedur ini bertujuan untuk

merangsang sirkulasi darah dan limfe, mengurangi mediator inflamasi lokal, serta memperbaiki gejala seperti batuk kronis, postnasal drip, dan rasa tidak nyaman di tenggorokan. EAT umumnya dilakukan secara berkala dan dianggap aman jika dilakukan oleh tenaga medis terlatih. Di samping itu, penting untuk mengelola faktor predisposisi seperti adenoiditis kronis, paparan alergen, dan gangguan imunitas agar hasil terapi lebih optimal (Imai *et al.*, 2022).

2.3.3 Angiofibroma Nasofaring

2.3.3.1 Definisi Angiofibroma Nasofaring

Angiofibroma Nasofaring merupakan tumor jinak yang sangat vaskular dan hampir secara eksklusif ditemukan pada remaja laki-laki, terutama yang berkulit terang dan berambut merah (Dhingra & Dhingra, 2022). Tumor ini diperkirakan berasal dari stroma fibrovaskular pada dinding posterolateral atap kavum nasi. Meskipun tergolong tumor yang jarang, *nasopharyngeal angiofibroma* merupakan tumor jinak yang paling sering ditemukan di daerah nasofaring (Clarke, 2014; Kumar *et al.*, 2020).

2.3.3.2 Patogenesis dan Faktor Risiko Angiofibroma Nasofaring

Angiofibroma nasofaring merupakan tumor yang jarang ditemui. Tumor ini biasa ditemukan pada laki-laki berusia 7-29 tahun dan merupakan neoplasma nasofaring yang jarang terjadi, yakni sebesar 0,5% dari seluruh tumor kepala dan leher. Penyebab pasti dari Angiofibroma nasofaring belum diketahui (Sondakh & Soehartono, 2023). Seorang peneliti bernama Osborn mengusulkan bahwa tumor ini bisa berupa hamartoma atau pertumbuhan jaringan erektil janin yang tersisa akibat stimulasi hormonal. Girgis dan Fahmy menganggap tumor ini

sebagai paraganglioma, berdasarkan tampilan histologis berupa sel epiteloid yang tidak berdiferensiasi pada tepi tumor. Schick dan rekan-rekannya mengemukakan bahwa tumor ini mungkin berasal dari pertumbuhan pleksus vaskular residual akibat involusi arteri brakialis pertama. Arteri ini berkomunikasi sementara dengan arteri karotis interna dan arteri maksilaris selama masa janin, dan jika tetap bertahan, dapat menyebabkan perkembangan tumor sebagai akibat dari stimulasi pertumbuhan pada masa pubertas (Alshaikh & Eleftheriadou, 2015). Hal ini juga dapat menjelaskan kontribusi vaskular dari arteri karotis interna yang kadang ditemukan pada kasus tumor ini. Teori lain menyatakan bahwa tumor berkembang dari jaringan turbinat hamartomatosa yang distimulasi oleh steroid, yang dapat menjelaskan proses involusi alami tumor setelah masa pubertas (Makhasana *et al.*, 2016).

2.3.3.3 Patofisiologi dan Manifestasi Klinis

Angiofibroma Nasofaring merupakan tumor jinak yang tidak berkapul dan terdiri atas saluran-saluran vaskular yang melimpah, yang tidak memiliki lapisan otot normal pada dinding salurannya. Angiofibroma memiliki kecenderungan untuk mengalami perdarahan spontan umor ini cenderung meluas ke rongga hidung, sinus paranasal, kanalis vidianus, dan fossa pterigopalatina (Alshaikh & Eleftheriadou, 2015). Dari sana, tumor dapat menyusup ke fossa infratemporal melalui fisura pterigomaksilaris, atau meluas ke dalam rongga orbita melalui fisura orbitalis inferior, maupun ke fossa kranial tengah, baik secara langsung maupun melalui foramen lacerum, foramen rotundum, foramen ovale (dengan perluasan melewati sinus sfenoid dan kanalis vidianus), atau melalui fisura orbitalis superior. Erosi pada dinding posterior sinus sfenoid dapat

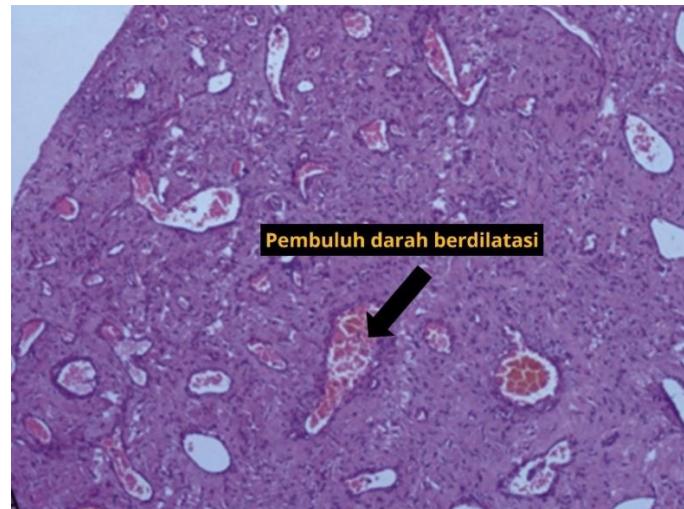
menyebabkan perluasan ke dalam rongga intracranial (Kusuma & Soehartono, 2024).

Gejala utama yang sering dijumpai adalah epistaksis hebat yang bersifat spontan dan berulang, yang dapat menyebabkan anemia berat akibat kehilangan darah kronis. Selain itu, obstruksi hidung progresif yang disertai suara sengau juga sering dikeluhkan, yang disebabkan oleh massa tumor di daerah nasofaring posterior. Obstruksi tuba eustachius akibat massa tersebut juga dapat menyebabkan gangguan pendengaran konduktif dan otitis media efusi (Makhasana *et al.*, 2016). Pada pemeriksaan, tampak massa di nasofaring yang biasanya bersifat sesil, permukaannya halus atau lobulasi, berwarna merah muda hingga keunguan, dan konsistensinya padat. Massa ini dapat menghambat satu atau kedua koana, namun palpasi digital harus dihindari sebelum tindakan operatif mengingat risiko perdarahan. Gejala tambahan dapat berupa pelebaran batang hidung, proptosis, pembengkakan pipi atau fossa infratemporal, serta tanda-tanda keterlibatan saraf kranialis II, III, IV, dan VI, tergantung sejauh mana perluasan tumor terjadi (Sondakh & Soehartono, 2023; Kusuma & Soehartono, 2024).

2.3.3.4 Diagnosis Angiofibroma Nasofaring

Diagnosis Angiofibroma Nasofaring umumnya ditegakkan berdasarkan gambaran klinis yang khas, tanpa memerlukan biopsi sebagai langkah awal. Pasien dengan angiofibroma nasofaring biasanya datang dengan keluhan obstruksi hidung sebelah, epistaksis berulang, dan massa di nasofaring (*Singh et al.*, 2022). Seiring perkembangan penyakit, pasien dapat mengalami pembengkakan wajah, neuropati kranial, dan proptosis. Biopsi tidak dianjurkan karena risiko perdarahan yang sulit dikendalikan. Diagnosis ditegakkan dengan

mempertimbangkan gejala klinis dan temuan radiologis pada computed tomography (CT) dengan kontras, magnetic resonance imaging (MRI), dan/atau angiografi (Alshaikh & Eleftheriadou, 2015).



Gambar 2.4 Gambaran Histopatologis Angiofibroma Nasofaring (Dhingra & Dhingra, 2022)



Gambar 2.5 Tampilan Makroskopis Angiofibroma Nasofaring (Dhingra & Dhingra, 2022)

CT-scan mampu menunjukkan luas penyebaran tumor, adanya destruksi atau dislokasi tulang, serta tanda khas berupa penonjolan dinding posterior sinus maksilaris anterior yang dikenal sebagai *Holman-Miller sign* atau tanda antral (Makhasana *et al.*, 2016). MRI mampu menilai keterlibatan

jaringan lunak, khususnya pada invasi ke daerah intrakranial, fossa infratemporal, atau orbita, sebagai pelengkap dari CT-scan karena mampu memberikan detail jaringan lunak yang lebih baik (Dhingra & Dhingra, 2022).

2.3.3.5 Penatalaksanaan Angiofibroma Nasofaring

Penatalaksanaan Angiofibroma nasofaring adalah dengan melakukan operasi. Karena lokasi dan sifatnya yang invasif dan destruktif, operasi dengan reseksi seringkali diindikasikan, diawali dengan embolisasi Radioterapi dan kemoterapi pernah digunakan, baik tunggal maupun kombinasi, tetapi tidak menjadi terapi utama. Radioterapi dengan dosis 3.000- 3.500 Gray dapat dilakukan untuk menurunkan vaskularisasi tumor, namun tidak mengurangi ukuran tumor. Radioterapi dapat digunakan sebagai terapi paliatif untuk mengurangi perdarahan perioperatif, atau sebagai terapi tambahan pada kasus rekuren dan kasus yang meluas hingga intrakranial. Tatalaksana konservatif dengan analog estrogen sudah jarang digunakan. Dahulu diyakini tumor dapat regresi spontan seiring bertambahnya usia, namun kini pendekatan “*wait and watch*” tidak dianjurkan (Singh *et al.*, 2022).

Berbagai pendekatan bedah yang digunakan bergantung pada lokasi asal dan perluasan tumor, antara lain:

- a) Transpalatina
- b) Transpalatina + sublabial (*Sardana's approach*)
- c) Lateral rhinotomi dengan maksilektomi medial
- d) Melalui insisi wajah
- e) Melalui pendekatan *degloving*
- f) Eksisi endoskopik
- g) Transmaksilar (*Le Fort I approach*)

- h) *Maxillary swing* atau *facial translocation approach (Wei's operation)*
- i) Pendekatan fossa infratemporal
- j) Pendekatan intrakranial–ekstrakranial.

(Dhingra & Dhingra, 2022)

2.3.4 Kanker Nasofaring

2.3.4.1 Definisi Kanker Nasofaring

Kanker nasofaring merupakan kanker yang berasal dari epitel nasofaring. Pusat utama pertumbuhan tumor umumnya ditemukan pada fossa Rosenmüller di nasofaring, kemudian menyebar ke ruang atau organ anatomi di sekitarnya. Kanker nasofaring merupakan salah satu keganasan yang berhubungan dengan virus Epstein-Barr (EBV) dan memiliki distribusi geografis yang khas (Kumar *et al.*, 2020). Secara morfologis, keberlimpahan sel limfoid sering kali tampak bercampur dengan sel epitel yang mengalami transformasi, namun karsinoma nasofaring secara luas dianggap berasal dari sel skuamosa. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengklasifikasikan kanker nasofaring menjadi 3 subtipe berdasarkan morfologi seluler: tipe I (keratinisasi), yang umumnya ditemukan di daerah non-endemik, serta tipe II (non-keratinisasi) dan tipe III (tidak terdiferensiasi). Tipe II merupakan yang paling umum, mencakup lebih dari 95% kasus kanker nasofaring di daerah endemik. Pada tahun 1991, tipe II dan III digabungkan ke dalam satu kategori yaitu karsinoma non-keratinisasi. Penggunaan sistem kategorisasi numerik kemudian dihentikan, dan sebuah kategori ketiga ditambahkan, yaitu karsinoma skuamosa basaloid (Chen *et al.*, 2019).

2.3.4.2 Epidemiologi Kanker Nasofaring

Kanker nasofaring merupakan jenis kanker yang jarang ditemukan dan menunjukkan distribusi geografis yang khas, dengan konsentrasi utama di wilayah Asia Timur, Asia Tenggara, dan Afrika Utara, di mana angka kejadian berkisar antara 4 hingga 25 kasus per 100.000 penduduk (Alsavaf *et al.*, 2025). Pada tahun 2022, sekitar 83% dari seluruh kasus kanker nasofaring di dunia terjadi di Asia, dengan angka kejadian di daerah endemik 50 hingga 100 kali lebih tinggi dibandingkan dengan wilayah. Wilayah Asia Tenggara menjadi kawasan dengan prevalensi tertinggi kanker nasofaring di Asia, dengan angka kejadian mencapai 4,7 per 100.000 penduduk. Kanker nasofaring di Indonesia menempati peringkat keempat sebagai jenis kanker dengan jumlah kasus baru terbanyak, terutama dialami oleh laki-laki, dengan total 14.497 kasus. Secara umum baik pria dan wanita di Indonesia, insidensi kanker ini dilaporkan sebesar 4,6 per 100.000 penduduk, dengan lebih dari 18.000 kasus baru yang tercatat setiap tahun. Tingkat kematian akibat kanker nasofaring di Indonesia berada di peringkat ke-6 dengan angka mortalitas mencapai 5,3%. Kanker nasofaring merupakan salah satu jenis keganasan tertinggi yang ditemukan dalam spesialisasi Telinga Hidung Tenggorokan (Bray *et al.*, 2024).

2.3.4.3 Etiologi dan Faktor Resiko Kanker Nasofaring

Etiologi dan faktor resiko terjadinya kanker nasofaring diantaranya

a) Virus Epstein-Barr

Virus Epstein-Barr (EBV) merupakan virus DNA beruntai ganda yang tergolong dalam subfamili *Gammaherpesvirinae*. EBV umumnya ditularkan melalui air liur yang terinfeksi dan memulai infeksi di orofaring.

Replikasi virus terjadi pada sel epitel atau limfosit B permukaan di faring dan kelenjar ludah (Riedel *et al.*, 2019). EBV dikenal sebagai virus onkogenik pertama yang diidentifikasi pada manusia dan berkontribusi terhadap sekitar 1,5% dari seluruh kasus kanker secara global, termasuk kanker yang berasal dari jaringan limfoid maupun epitel. Salah satu jenis keganasan yang paling erat kaitannya dengan infeksi EBV adalah karsinoma nasofaring tidak berdiferensiasi (*undifferentiated nasopharyngeal carcinoma*), yang berkembang pada lapisan epitel nasofaring (Yuan *et al.*, 2022).

Hubungan antara Epstein–Barr Virus (EBV) dan karsinoma nasofaring pertama kali diusulkan pada tahun 1966. Pasien kanker nasofaring ditemukan memiliki respons antibodi yang lebih tinggi terhadap suatu antigen yang kemudian diketahui merupakan produk dari EBV (Wu *et al.*, 2018). Sel tumor kanker nasofaring membawa genom EBV klonal dan mengekspresikan pola laten virus yang bervariasi. Jenis kanker nasofaring yang tidak berdiferensiasi merupakan jenis yang paling banyak menunjukkan infeksi EBV. Gen laten akibat infeksi EBV memberikan keuntungan pertumbuhan dan kelangsungan hidup bagi sel, yang pada akhirnya menyebabkan perkembangan kanker nasofaring. Hal ini menunjukkan bahwa tumor berasal dari proliferasi klonal sel tunggal yang pada awalnya telah terinfeksi oleh EBV (Young *et al.*, 2016).

Epstein–Barr virus (EBV) telah diklasifikasikan sebagai agen karsinogenik kelompok 1 oleh *International Agency for Research on Cancer* (IARC) dalam kaitannya dengan kanker nasofaring. Hal ini berarti terdapat bukti yang cukup

mengenai sifat karsinogeniknya pada manusia. Deteksi EBV dalam jaringan kanker nasofaring umumnya dilakukan melalui metode *in situ hybridization* (ISH), yang mengidentifikasi keberadaan RNA yang dikodekan oleh EBV. Virus ini ditemukan dalam bentuk laten pada sel-sel displasia derajat tinggi dan sel kanker nasofaring, namun tidak dijumpai pada epitel normal atau displasia derajat rendah. Selain itu, EBV juga telah diidentifikasi secara klonal dalam lesi prakanker nasofaring, yang mengandung RNA khas dari infeksi laten EBV. Temuan ini mendukung peran penting EBV dalam proses transformasi maligna sel epitel nasofaring sejak tahap awal perkembangan keganasan (Bossi *et al.*, 2021).

b) Usia

Beberapa faktor dapat memengaruhi potensi onkogenik Epstein–Barr Virus (EBV), di antaranya adalah usia dan respons imun saat terjadinya infeksi primer. Apabila infeksi EBV terjadi pada masa remaja, respons imun yang ditimbulkan cenderung lebih kuat dan dapat menimbulkan gejala mononukleosis infeksiosa (IM), yang telah dikaitkan dengan peningkatan risiko limfoma Hodgkin (HL) di kemudian hari. Menariknya, di wilayah endemik kanker nasofaring, kejadian IM dan HL relatif rendah, sehingga muncul hipotesis bahwa waktu terjadinya infeksi EBV primer turut berperan dalam proses karsinogenesis kanker nasofaring. Bukti-bukti menunjukkan bahwa paparan terhadap faktor lingkungan tertentu sejak masa kanak-kanak dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker nasofaring (Wu *et al.*, 2018).

Karsinoma nasofaring menunjukkan variasi distribusi yang signifikan berdasarkan wilayah geografis dan kelompok usia. Neoplasma ini sangat umum ditemukan dan bahkan merupakan jenis kanker anak yang paling sering terjadi di beberapa wilayah di Afrika. Hal ini berkebalikan di wilayah Tiongkok bagian selatan, karsinoma nasofaring lebih sering ditemukan pada orang dewasa dan jarang dijumpai pada anak-anak. Insidensi karsinoma nasofaring tergolong rendah di semua kelompok usia di Amerika Serikat. Perbedaan ini mengindikasikan adanya kontribusi faktor genetik, lingkungan, dan pola infeksi terhadap epidemiologi kanker nasofaring di berbagai belahan dunia (Kumar *et al.*, 2020).

c) Genetik

Individu yang memiliki riwayat keluarga dengan kanker, khususnya kanker nasofaring, memiliki risiko 4 hingga 10 kali lebih besar untuk mengidap kanker nasofaring. Penelitian yang dilakukan di Tiongkok bagian selatan mengungkapkan bahwa kombinasi faktor genetik dan lingkungan memainkan peran penting dalam perkembangan kanker nasofaring. Tiongkok bagian selatan memiliki tiga kelompok etnis utama, yaitu Kanton, Hokkien-Teochiu (Minan-Chaoshan), dan Hakka. Insidensi kanker nasofaring tertinggi ditemukan pada etnis Kanton, sementara yang terendah pada etnis Hokkien-Teochiu dan Hakka. Meskipun faktor genetik menjadi ciri khas pada populasi Kanton, peran kombinasi antara faktor genetik, gaya hidup, dan faktor lingkungan tertentu juga perlu diperhatikan (Salehiniya *et al.*, 2018)

d) Konsumsi Makanan Asin

Berbagai studi telah mencatatkan konsumsi ikan yang diawetkan dengan garam sebagai salah satu faktor risiko kanker nasofaring. Pada populasi Tiongkok, risiko relatif kanker nasofaring pada konsumen ikan yang diawetkan garam setiap minggu lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang mengonsumsi ikan tersebut sedikit atau sama sekali (Salehiniya *et al.*, 2018). Hal ini disebabkan karena roses pengawetan makanan, khususnya ikan dengan menggunakan garam, sering kali tidak efisien dan menyebabkan pembusukan parsial, yang pada akhirnya memicu akumulasi nitrosamin dalam kadar tinggi. Nitrosamin ini diketahui bersifat karsinogenik pada manusia. Nitrit secara alami bukan merupakan senyawa karsinogenik, namun dapat berubah menjadi karsinogen melalui proses nitrosasi endogen, yaitu reaksi antara nitrit dengan amida dan amina sekunder yang menghasilkan nitrosamida dan nitrosamin, yang berperan sebagai agen onkogenik. Nitrosamin dimetabolisme menjadi senyawa karsinogenik reaktif oleh enzim CYP2E1, yang terutama diekspresikan pada epitel rongga hidung, baik pada hewan maupun manusia (Mydin & Okekpa, 2019).

e) Asap Rokok

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2022 melaporkan bahwa penggunaan tembakau merupakan faktor risiko yang telah terbukti untuk berbagai jenis kanker, termasuk kanker nasofaring. Komposisi asap rokok mengandung berbagai bahan kimia berbahaya, banyak di antaranya dikenal sebagai karsinogen. Ketika dihirup, zat-zat ini masuk ke saluran pernapasan atas, dapat menyebabkan kerusakan DNA, dan mendorong

perkembangan sel kanker (Possenti *et al.*, 2025). Kandungan nitrosamin dalam tembakau diketahui sebagai metabolit karsinogenik aktif yang dapat merusak DNA serta menimbulkan peradangan kronis pada mukosa nasofaring. Organ yang secara langsung terpapar asap rokok seperti rongga mulut, esofagus, dan paru-paru memiliki risiko tinggi mengalami keganasan. Hal serupa berlaku pada nasofaring, yang terletak di antara rongga hidung dan laring, karena area ini juga secara langsung terpapar asap rokok. Mengingat bahwa merokok merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, diperkirakan sekitar 30% kasus kanker di Amerika Serikat dapat dicegah apabila kebiasaan merokok dihilangkan. Selain itu, zat karsinogen dalam tembakau juga dapat berinteraksi dengan paparan lain seperti alkohol, sehingga semakin meningkatkan risiko terjadinya kanker (*Yong et al.*, 2017).

Kebiasaan merokok diketahui memiliki hubungan yang signifikan dengan terjadinya karsinoma nasofaring. Aktivitas merokok dapat memicu peningkatan kadar serum anti-EBV dalam tubuh. Serum anti-EBV sendiri merupakan penanda tumor yang berfungsi dalam mendeteksi adanya proses keganasan di area nasofaring. Penanda ini terdiri atas dua jenis utama, yaitu anti-EBV viral capsid antigen immunoglobulin A (VCA-IgA) dan anti-EBV DNase. Individu yang merokok aktif selama lebih dari 20 tahun cenderung memiliki kadar marker anti-EBV yang lebih tinggi, sehingga meningkatkan kemungkinan keterkaitan antara kebiasaan merokok jangka panjang dengan proses karsinogenesis nasofaring (Hardiati *et al.*, 2022).

2.3.4.4 Patogenesis Kanker Nasofaring

Patogenesis dari infeksi EBV adalah bahwa EBV menginfeksi baik sel B maupun sel epitel. Menariknya, virus ini berpindah antara sel B dan sel epitel selama siklus infeksinya, yang membantu virus bertahan di dalam tubuh manusia. EBV dengan mudah menginfeksi dan mengubah sel limfosit B yang sedang istirahat menjadi sel limfoblastoid yang bersifat prolifatif, dan pada akhirnya membuat sel-sel tersebut menjadi abadi (*immortalized*) (Petersson, 2015). Pada individu sehat dengan sistem imun yang kompeten, proliferasi sel B yang terinfeksi EBV pada akhirnya akan mereda, dan EBV akan menetap sebagai infeksi jangka panjang di dalam kompartemen sel B memori sirkulasi. Sebaliknya, infeksi EBV pada sel epitel primer tidak menyebabkan proliferasi atau pengabadian (*immortalization*) dari sel-sel tersebut, namun tetap berperan dalam penularan virus pada manusia. Seperti keganasan epitel lainnya, karsinoma nasofaring, khususnya varian non-keratinisasi, menunjukkan progresi bertahap dari displasia ke karsinoma *in situ*. Lesi prakanker dikaitkan dengan hilangnya alel pada kromosom 3p dan 9p, yang diketahui menginaktivasi gen penekan tumor seperti p14, p15, dan p16 (Tsao *et al.*, 2017).

Latent Membrane Protein-1 (LMP-1) diekspresikan pada sel-sel karsinoma nasofaring. Sel B, mengaktifkan jalur NF- κ B, yang meningkatkan ekspresi faktor-faktor seperti VEGF, FGF-2, MMP-9, dan COX-2 yang dapat berkontribusi pada onkogenesis. Karsinoma nasofaring biasanya mengandung infiltrat prominen yang terdiri dari sel T, yang mungkin merespons antigen virus seperti LMP-1, namun respons ini tidak efektif, yang menunjukkan bahwa mekanisme penghindaran

imun kemungkinan memainkan peran penting dalam kanker ini. Sejalan dengan ide ini, sel-sel karsinoma nasofaring sering mengekspresikan molekul checkpoint imun PD-L1 dan responsif terhadap inhibitor PD-L1. Menariknya, karsinoma positif EBV yang mirip dengan karsinoma nasofaring kadang-kadang muncul di lokasi lain, seperti perut dan timus (*Kumar et al.*, 2020).

2.3.4.5 Patofisiologi dan Manifestasi Klinis Kanker Nasofaring

Sebagian besar pasien dengan kanker nasofaring, datang dalam kondisi penyakit lanjut secara lokal dan regional, umumnya sudah terdapat metastasis pada kelenjar getah bening servikal. Gejala awal pada pasien kanker nasofaring dapat diklasifikasikan ke dalam empat kategori utama (Petersson, 2015):

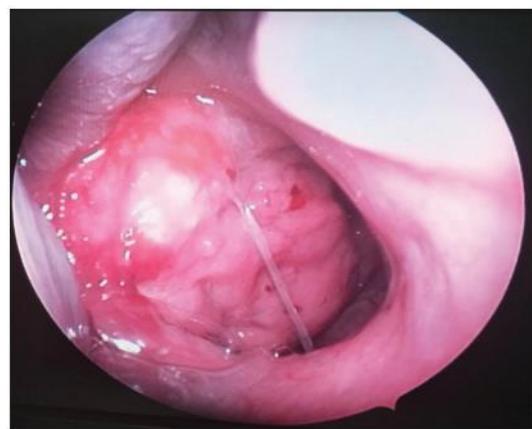
- a) Gejala akibat massa pada nasofaring (seperti epistaksis, sumbatan, dan sekret nasal),
- b) Gangguan fungsi tuba eustachius (seperti penurunan pendengaran dan tinnitus),
- c) Keterlibatan dasar tengkorak (dengan erosi) yang menyebabkan gangguan pada saraf kranial ke-5 dan ke-6 (dapat berupa nyeri kepala, diplopia, nyeri wajah, serta mati rasa atau parestesia),
- d) Benjolan pada leher.

Tumor umumnya memasuki rongga tengkorak melalui foramen lacerum dan menyebabkan kerusakan pada saraf kranial bagian anterior, seperti N. III, IV, V, dan VI. Gangguan pada N. III dapat memunculkan ptosis dan gangguan pergerakan bola mata (oftalmoplegia). Kelumpuhan pada otot obliquus inferior bola mata disebabkan oleh gangguan pada N. IV. Meskipun lesi pada N. IV jarang terjadi secara terpisah, kondisi ini sering kali

disertai dengan kelumpuhan N. III. Gangguan pada N. V menyebabkan neuralgia trigeminal dan sensasi abnormal pada wajah, yang sering ditemukan oleh ahli saraf, dengan penekanan saraf tersebut terjadi pada dinding lateral sinus kavernosus. Pada N. VI, gangguan menyebabkan kelumpuhan otot rektus bulbi lateral, yang memicu terjadinya diplopia dan strabismus (Widiastuti, 2019).

2.3.4.6 Diagnosis Kanker Nasofaring

Diagnosis kanker nasofaring ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis meliputi keluhan hidung (hidung tersumbat, lendir berdarah), telinga (rasa penuh, nyeri, tinnitus), serta gangguan saraf dan mata (diplopia, neuralgia trigeminal). Benjolan di leher sering muncul akibat metastasis. Pemeriksaan fisik dilakukan dengan rinoskopi posterior dan nasofaringoskopi untuk mengevaluasi kondisi nasofaring (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017).



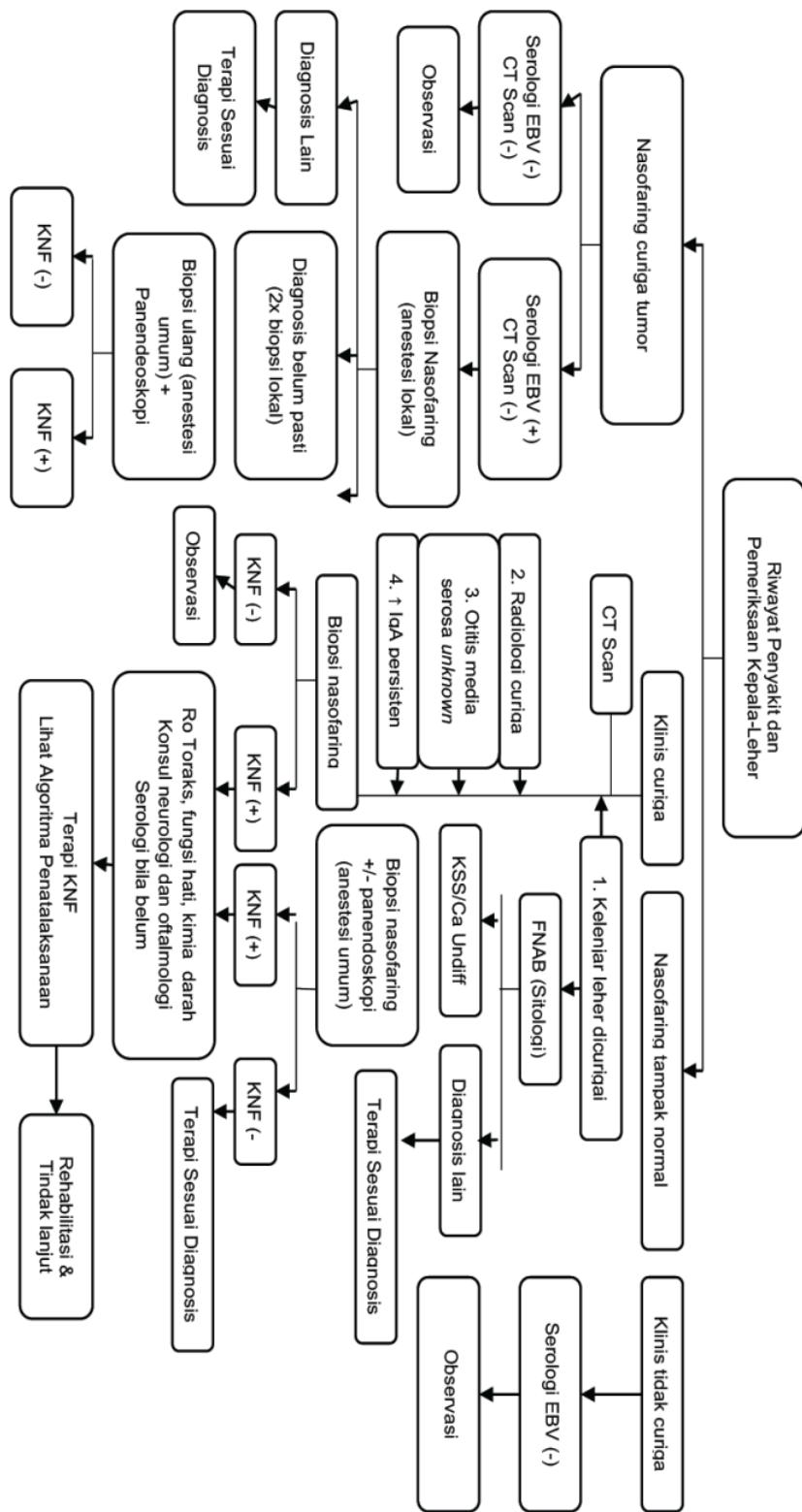
Gambar 2.6 Gambaran Nasoendoskopi Kanker Nasofaring
(Swain *et al.*, 2020)

Pendekatan diagnostik *gold standart* untuk kanker nasofaring primer adalah dengan melibatkan prosedur endoskopi nasofaring yang dikonfirmasi dengan biopsi definitif pada lokasi tumor primer. Perkembangan telah dilakukan terhadap teknik nasofaringoskopi fleksibel melalui penggunaan *narrow-band imaging* (NBI). Endoskopi fleksibel memungkinkan visualisasi tekstur, warna, dan luasnya lesi mukosa (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017). NBI tidak seperti endoskopi kontak, metode ini tidak mampu memberikan data histopatologis secara langsung selama pemeriksaan klinis. Endoskopi kontak dapat deteksi tumor kanker nasofaring primer dengan kemampuan membedakan secara *in vivo* antara sel normal dan sel ganas pada nasofaring menggunakan mikroskopi *in vivo*, yang memungkinkan evaluasi lapisan sel superfisial dari epitel. Jika biopsi lokal tidak berhasil, dilakukan eksplorasi nasofaring dengan anestesi umum (Thamboo *et al.*, 2022).

Kanker nasofaring paling sering berawal di dinding lateral nasofaring pada fossa Rosenmüller dan umumnya tampak sebagai massa mukosa yang menonjol. Pertumbuhannya dapat bersifat proliferatif, ulceratif, atau infiltratif submukosa (Dhingra & Dhingra, 2022). Tampilan makroskopis tumor ini umumnya tampak dengan pola pertumbuhan eksofitik pada sebagian besar kasus, dengan kurang dari 10% yang muncul sebagai lesi ulceratif. Pertumbuhannya dapat bersifat proliferatif, ulceratif, atau infiltratif submucosa (Almutairi *et al.*, 2024).

Pemeriksaan laboratorium dan biopsi aspirasi jarum halus pada kelenjar leher juga digunakan sebagai penunjang diagnosis. Pemeriksaan penunjang lain berupa CT scan/MRI juga membantu mendeteksi tumor primer dan penyebarannya

(Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017). Endoskopi dan radiologi dapat memberikan beberapa informasi mengenai lesi. Terdapat beberapa lesi membentuk efek massa yang menyerupai tumor, menyebabkan penebalan dan peningkatan aktivitas metabolik pada PET-CT, sehingga menciptakan ilusi adanya tumor ganas (Ozsene *et al.*, 2022). Pengambilan tracer dari citra *positron emission tomography* (PET) dapat mencerminkan heterogenitas tumor. Teknik ini banyak digunakan untuk penilaian stadium NPC (nasopharyngeal carcinoma) dan prediksi luaran klinis (Feng *et al.*, 2022).



2.3.4.7 Klasifikasi dan Stadium Kanker Nasofaring

Kanker nasofaring merupakan istilah utama untuk mendiagnosis semua karsinoma sel skuamosa (SCC) yang berasal dari nasofaring. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengelompokkan kanker ini ke dalam tipe berkeratinisasi, tidak berkeratinisasi, serta tipe basaloid (Sharif *et al.*, 2020). Tipe yang tidak berkeratinisasi kemudian dibagi lagi menjadi varian berdiferensiasi dan tidak berdiferensiasi. Sistem klasifikasi ini masih sesuai dengan edisi ketiga sebelumnya (Stelow & Wenig, 2017).

Tipe yang tidak berkeratinisasi secara histologis ditandai oleh tumor berupa lembaran padat, pulau-pulau tidak beraturan, atau trabekula karsinoma tanpa adanya keratinisasi (Kumar *et al.*, 2020). Subtipe yang berdiferensiasi menunjukkan tingkat tertentu dari stratifikasi sel dan pola menyerupai lapisan ubin, yang sering digambarkan mirip dengan karsinoma sel transisional pada kandung kemih. Subtipe tidak berdiferensiasi memiliki pola pertumbuhan sinkisial yang khas, terdiri atas sel-sel berukuran lebih besar dengan inti vesikuler bulat hingga oval serta nukleolus yang menonjol (Auen & Talmon, 2024).

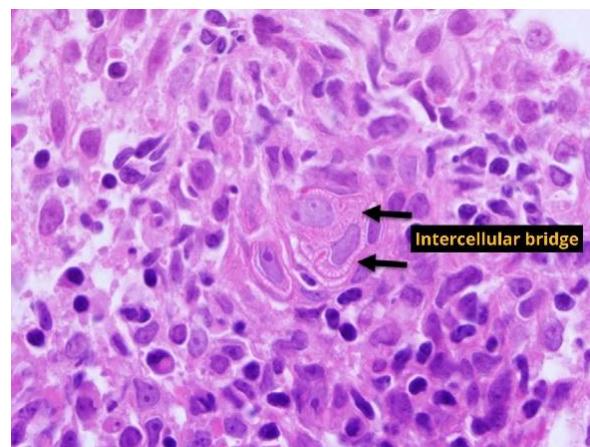
Kanker nasofaring tipe berkeratinisasi paling sering muncul *de novo*, tetapi juga dapat terjadi sebagai karsinoma yang diinduksi oleh radiasi, yaitu yang berkembang setelah terapi radiasi untuk kanker nasofaring tidak berkeratinisasi. Tumor ini lebih sering ditemukan pada stadium lanjut tapi jarang bermetastasis ke kelenjar getah bening. Tumor biasanya tumbuh dalam bentuk pulau-pulau tidak teratur, sering disertai stroma desmoplastik yang melimpah. Diferensiasi skuamosa tampak jelas dalam bentuk keratinisasi dan jembatan antar sel. Tumor ini secara

morfologis serupa dengan karsinoma sel skuamosa yang timbul pada lokasi mukosa lain di kepala dan leher (Chan, 2017).

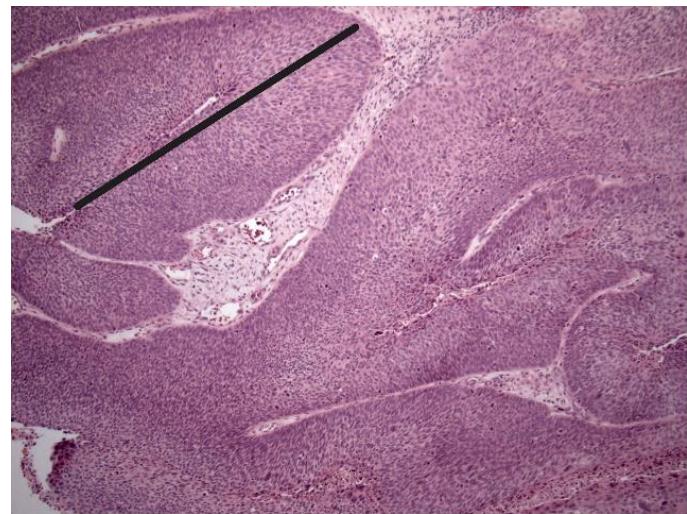
Kanker nasofaring tipe basaloid secara histologis tersusun atas massa lobular, terkadang dengan konfigurasi menyerupai potongan jigsaw, serta formasi menyerupai tirai (*festoons*) dari sel-sel basaloid yang aktif membelah, dengan inti yang berwarna pucat atau hiperkromatik, diselingi oleh jumlah matriks mukoid atau bahan hialin yang bervariasi (Chan, 2017). Karsinoma sel skuamosa basaloid pada nasofaring sangat jarang ditemukan. Tipe ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1986 dan awalnya digambarkan sebagai subtipe yang agresif (Unsal *et al.*, 2019)

Tabel 2.1 Tipe Kanker Nasofaring Berdasarkan WHO 2005 (Bossi *et al.*, 2021)

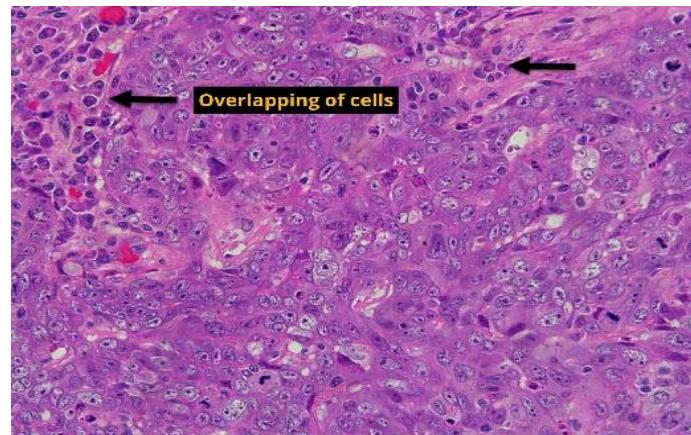
Tipe	Gambaran Histopatologis
I	<i>Keratinizing squamous cell carcinoma</i>
II	<i>Non-keratinizing squamous cell carcinoma</i>
	<i>a. Differentiated</i>
	<i>b. Undifferentiated</i>
III	<i>Basaloid squamous carcinoma</i>



Gambar 2.8 Gambaran Histopatologis Kanker Nasofaring Tipe I Perbesaran 1.000× (Sharif *et al.*, 2020)



Gambar 2.9 Gambaran Histopatologis Kanker Nasofaring Tipe IIa Perbesaran 100× (Bin *et al.*, 2024)



Gambar 2.10 Gambaran Histopatologis Kanker Nasofaring Tipe IIb Perbesaran 400× (Sharif *et al.*, 2020)

Kanker nasofaring diklasifikasikan secara klinis berdasarkan sistem staging dari American Joint Committee on Cancer (AJCC) edisi ke-8. Dibandingkan dengan edisi sebelumnya, sistem terbaru ini memberikan batasan yang lebih jelas, khususnya pada stadium T2 yang kini mencakup keterlibatan otot prevertebral serta otot pterygoid medial atau lateral. Sementara itu, stadium T4 diperluas dengan mencakup infiltrasi ke kelenjar parotis dan/atau penyebaran melebihi permukaan lateral otot pterygoid lateral, sehingga menghilangkan istilah-istilah yang sebelumnya dianggap tidak spesifik atau ambigu (Bossi *et al.*, 2021).

Tabel 2.2 Klasifikasi TNM Kanker Nasofaring Menurut AJCC VIII
(Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017)

Tumor Primer (T)	Deskripsi
TX	Tidak dapat dinilai
T0	Tidak terdapat tumor primer
Tis	Karsinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor terbatas pada nasofaring, atau meluas ke orofaring dan/atau rongga hidung tanpa melibatkan parafaringeal, nasofaring, orofaring, atau kavum nasi.
T2	Tumor meluas ke parafaringeal, prevertebral, otot pterigoid medial-lateral.
T3	Tumor melibatkan struktur tulang dari basis kranii, vertebra cervical, dan sinus paranasal.
T4	Tumor dengan perluasan intrakranial, keterlibatan saraf kranial, hipofaring, orbita, atau meluas melewati permukaan lateral otot pterigoid lateral, termasuk keterlibatan kelenjar parotis.

Nodal (N)	Deskripsi
Nx	Status kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis pada kelenjar getah bening regional.
N1	Metastasis unilateral pada kelenjar getah bening retrofaring dan cervical, dengan ukuran ≤ 6 cm, terletak di atas batas kaudal kartilago krikoid.
N2	Metastasis bilateral pada kelenjar getah bening cervical, dengan ukuran ≤ 6 cm, terletak di atas batas kaudal kartilago krikoid

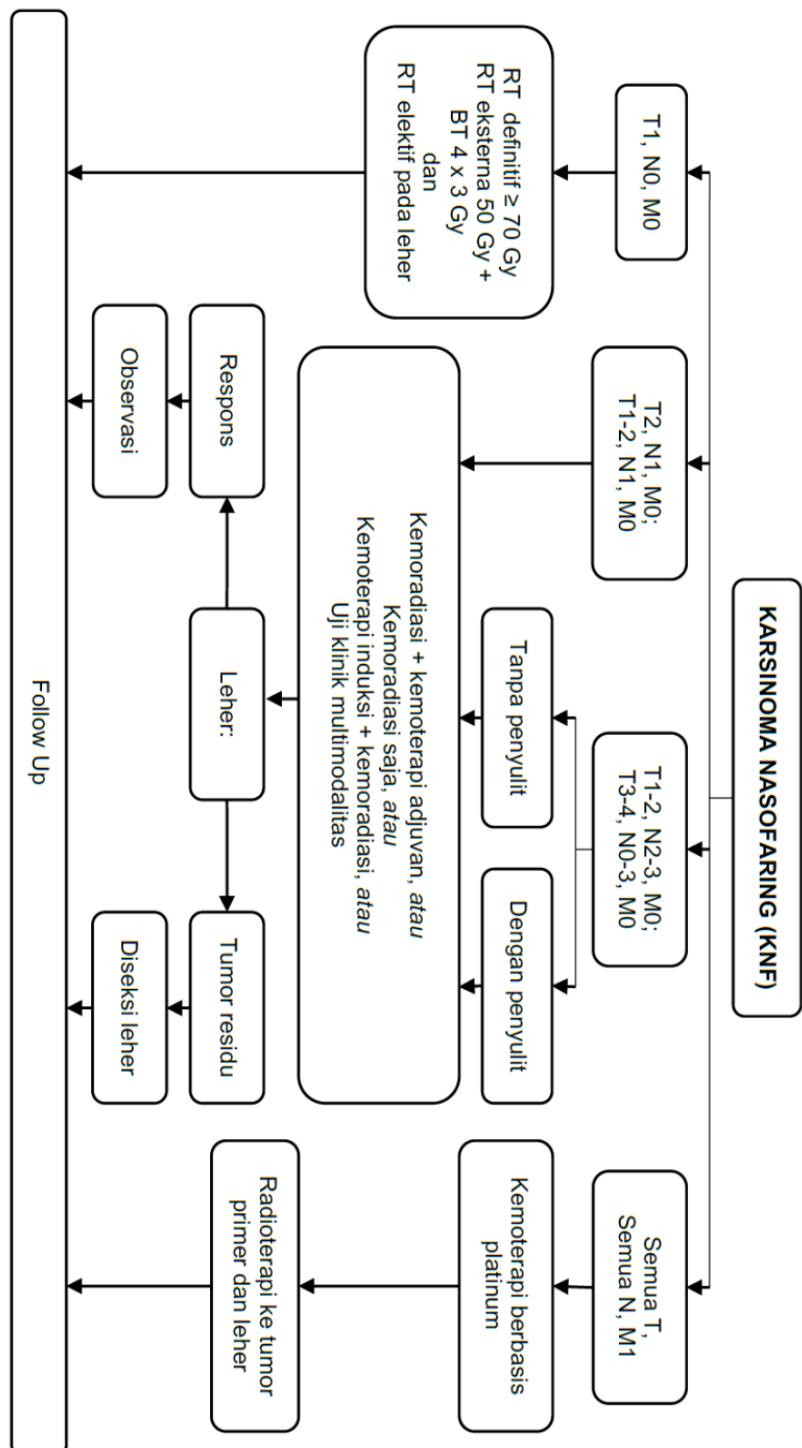
Metastasis (M)	Deskripsi
MX	Metastasis jauh tidak dapat dinilai.
M0	Tidak terdapat metastasis
M1	Metastasis jauh

Tabel 2.3 Klasifikasi Stadium Klinis Kanker Nasofaring (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017)

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T1	N1	M0
	T2	N0–N1	M0
Stadium III	T1–T2	N2	M0
	T3	N0–N2	M0
Stadium IVA	T4	N0–N2	M0
Stadium IVB	T1–T4	N3	M0
Stadium IV	T1–T4	N0–N3	M1

2.3.4.8 Penatalaksanaan Kanker Nasofaring

Penanganan kanker nasofaring dilakukan melalui pendekatan multimodal, yaitu radioterapi, kemoterapi, atau kombinasi keduanya yang disertai dengan terapi suportif sesuai keluhan pasien. Pengobatan yang mencapai hasil terapi yang optimal memerlukan koordinasi yang baik antara spesialis THT, onkologi radiasi, dan onkologi medik sejak tahap awal perencanaan pengobatan. Sebelum memulai terapi, pasien harus menjalani sejumlah pemeriksaan penunjang seperti evaluasi kondisi gigi, mata, fungsi neurologis, serta pemeriksaan pendengaran melalui audiometri dan timpanometri (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017). Radioterapi merupakan modalitas pengobatan utama untuk karsinoma nasofaring. Penentuan batas target pada radioterapi NPC sangat menantang karena anatomi lokal yang kompleks, pola penyebaran tumor, dan hubungan rumit antara target tumor dengan banyak organ vital. Proses penentuan target yang akurat, hati-hati, dan rasional sangat penting untuk mencapai kontrol yang memuaskan dan kesembuhan jangka Panjang (Ng *et al.*, 2022).



Gambar 2.11 Algoritma Penatalaksanaan Kanker Nasofaring (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017)

2.4 Biopsi

2.4.1 Definisi Biopsi

Biopsi merupakan suatu prosedur medis yang dilakukan dengan cara mengambil sampel jaringan dalam jumlah kecil dari tubuh individu yang masih hidup untuk keperluan pemeriksaan dan penegakan diagnosis. Istilah biopsi pertama kali diperkenalkan oleh seorang Ernst Henry, seorang dokter spesialis kulit asal Prancis. Secara umum, terdapat dua jenis utama biopsi, yaitu biopsi jaringan (*tissue biopsy*) dan biopsi cair (*liquid biopsy*). Biopsi jaringan melibatkan pengambilan sampel jaringan dari area tubuh tertentu untuk diperiksa secara mikroskopis. Sementara itu, biopsi cair merupakan prosedur minimal invasif yang menganalisis cairan biologis umumnya darah untuk mendeteksi material yang berkaitan dengan keganasan (Anjum *et al.*, 2024).

2.4.2 Jenis dan Prosedur Biopsi

Berdasarkan teknik pengambilannya terdapat tiga teknik biopsi yang sering digunakan yaitu; *Incisional Biopsy*, *Excisional Biopsy*, *Fine Needle Aspiration Biopsy*. Biopsi insisional adalah teknik pengambilan sampel yang hanya mengambil sebagian dari lesi, khususnya pada bagian yang dianggap representatif atau mencurigakan. Teknik ini umumnya digunakan pada lesi yang berukuran besar atau memiliki karakteristik yang berbeda-beda di beberapa lokasi, sehingga diperlukan pengambilan sampel dari lebih dari satu area. Biopsi insisional juga diindikasikan apabila lesi sulit untuk diangkat secara keseluruhan karena ukurannya yang luas (lebih dari 1 cm) atau terletak di lokasi yang berisiko tinggi, serta pada kasus yang dicurigai bersifat ganas (Anjum *et al.*, 2024).

Biopsi eksisional adalah prosedur pengangkatan seluruh lesi secara utuh dalam satu tindakan pembedahan. Dalam prosedur ini, jaringan

sehat di sekitar lesi juga diangkat untuk memastikan bahwa seluruh bagian lesi telah terangkat secara menyeluruh. Biopsi eksisional diindikasikan untuk lesi yang berukuran kecil (kurang dari 1 cm) dan secara klinis tampak jinak. Lesi yang dapat diangkat secara total tanpa menyebabkan kerusakan atau deformitas pada pasien, sebaiknya dilakukan dengan pendekatan biopsi eksisional. Selain itu, lesi yang berpigmen dan lesi vaskular berukuran kecil juga sebaiknya diangkat secara keseluruhan dengan teknik ini (Anjum *et al.*, 2024).

Terdapat metode FNAB yang umumnya merupakan metode biopsi yang efektif dan aman dalam menegakkan diagnosis tumor. Sejak tahun 1993, telah melaporkan bahwa *transnasal endoscopic fine needle aspiration* (FNAB) lebih bermanfaat dan dapat diandalkan dibandingkan dengan biopsi bedah konvensional dalam mendiagnosis kanker nasofaring. Prosedur FNAB dimulai dengan memastikan pasien tidak memiliki kontraindikasi dan memberi anestesi lokal pada rongga hidung. Pasien ditempatkan telentang, dan lokasi tusukan ditentukan melalui pencitraan MRI atau PET/CT. Situs tusukan dibersihkan dan didisinfeksi, lalu jarum tusuk dimasukkan dengan panduan endoskopi. Setelah jarum mencapai tumor, sampel jaringan diambil dan dimasukkan ke dalam formalin untuk analisis histopatologis. Pasien dipantau setelah prosedur dan diberi antibiotik oral selama beberapa hari (Tang *et al.*, 2021).

2.4.3 Biopsi Nasofaring

Metode awal untuk mendeteksi kanker nasofaring adalah endoskopi nasofaring. Diagnosis pasti kemudian dikonfirmasi melalui biopsi endoskopik yang dilakukan pada lokasi tumor primer. Anestesi sebelum biopsi sangat penting untuk memungkinkan prosedur dilakukan dengan baik. Pemberian anestesi lokal di dekat cabang saraf terminal dari saraf trigeminus (saraf kranial kelima) diperlukan dalam

prosedur biopsi. Anestesi lokal dapat diberikan melalui teknik infiltrasi (yaitu penyuntikan anestesi lokal di sekitar perifer lesi) atau melalui teknik blok saraf, yang dicapai dengan teknik infiltrasi lokal tanpa memerlukan prosedur blok saraf (Gao *et al.*, 2014; Shanti *et al.*, 2020).

Biopsi hanya dapat mengambil sampel dari sebagian kecil jaringan nasofaring, sehingga terdapat kemungkinan tumor berukuran kecil di mukosa, submukosa, atau yang bersifat infiltratif tidak terdeteksi. Pada pasien dengan kecurigaan klinis kuat terhadap keganasan namun tanpa lesi yang tampak jelas, disarankan dilakukan biopsi endoskopik secara acak guna mengevaluasi seluruh area nasofaring (Gao *et al.*, 2014).

Sensitivitas prosedur endoskopi dalam diagnosis karsinoma nasofaring dilaporkan melebihi 90%. Dalam sebagian besar kasus, diagnosis ditegakkan melalui biopsi ketika ditemukan lesi mencurigakan saat dilakukan nasofaringoskopi endoskopik, atau melalui biopsi nasofaring secara *blind biopsy* pada pasien dengan otitis media kronik unilateral yang menetap, atau bila ditemukan massa ganas yang jelas bukan berasal dari nasofaring sebagai lokasi primer. Beberapa laporan dalam literatur juga menekankan pentingnya melakukan pencitraan terlebih dahulu, seperti MRI atau CT *scan*, sebelum melakukan biopsi pada kasus-kasus dengan kecurigaan klinis terhadap kanker nasofaring (Arslan *et al.*, 2019; Tang *et al.*, 2021).

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Alrsan (2019), dari 1.0744 hasil biopsi nasofaring, tercatat sebanyak 996 (92,7%) kasus didiagnosis sebagai nasofaringitis kronis, 47 (4,4%) kasus menunjukkan hasil sitologi jinak, dan 31 (2,9%) kasus menunjukkan keganasan. Dari 31 kasus dengan lesi ganas, diagnosis berhasil

ditegakkan pada 15 pasien melalui biopsi pertama, sedangkan pada 16 pasien lainnya diagnosis ditegakkan berdasarkan hasil patologi dari dua kali atau lebih pengambilan biopsi. Ketika dilakukan perbandingan antara lesi jinak dan ganas terkait kebutuhan untuk melakukan biopsi ulang, ditemukan bahwa kasus dengan hasil ganas memiliki tingkat kebutuhan biopsi ulang yang secara statistik signifikan lebih tinggi (Arslan *et al.*, 2019).

2.5 Rasio Neutrofil Limfosit

2.5.1 Perhitungan Kadar Leukosit

Untuk menghitung jumlah leukosit dalam sampel darah perifer, tersedia beragam teknologi, seperti alat penghitung otomatis, *flow cytometry*, bilik hitung manual, serta metode sitometri kapiler volumetrik (Zeng *et al.*, 2018). Metode utama untuk menghasilkan diferensial leukosit adalah *hematology analyzer* otomatis. Pemeriksaan ini dilengkapi dengan peninjauan apus darah berbasis morfologi atau citra digital. Metode *flow cytometry* juga menunjukkan kinerja yang baik dibandingkan dengan *hematology analyzer* yang digunakan saat ini, termasuk korelasi yang baik untuk perhitungan total leukosit. *Hematology analyzer* telah mengalami peningkatan yang signifikan selama dua dekade terakhir dan kini menawarkan penyaringan sampel yang cepat serta kemampuan untuk menyingkirkan sebagian besar sampel dari analisis lanjutan. Penggunaan metode *flow cytometry* yang memiliki subjektivitas lebih rendah dan kemungkinan otomasi yang lebih tinggi (Hedley *et al.*, 2025).

2.5.2 Neutrofil Absolut

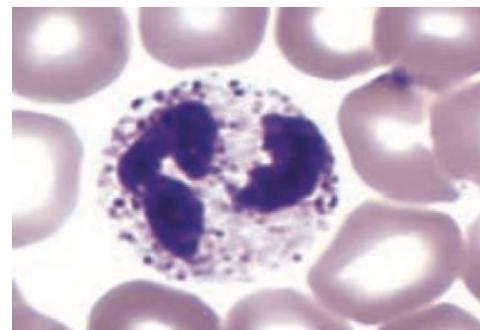
Neutrofil adalah jenis granulosit yang paling melimpah dalam sirkulasi darah manusia dan berperan sebagai garis pertahanan pertama dalam sistem imun bawaan. Sel-sel ini berkembang di sumsum tulang melalui beberapa tahap maturasi, kemudian

dilepaskan ke aliran darah untuk melakukan patroli terhadap pathogen (Zhang *et al.*, 2024). Saat infeksi atau proses inflamasi, neutrofil bermigrasi ke lokasi yang terkena melalui mekanisme kemotaksis, kemudian melakukan fagositosis, menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), dan melepaskan granula yang mengandung enzim serta peptida antimikroba (Deniset & Kubes, 2016)

Neutrofil merupakan sel imun pertama yang terlibat dalam respons terhadap infeksi dan menjadi populasi dominan pada proses inflamasi akut. Sel ini mampu menelan mikroorganisme patogen yang terdapat di dalam darah, lalu segera bermigrasi ke jaringan ekstravaskular di lokasi infeksi untuk melanjutkan proses fagositosis dan menghancurkan patogen tersebut. Neutrofil mengekspresikan berbagai reseptor yang dapat mengenali mikroba yang telah terlapisi oleh antibodi atau yang telah mengalami aktivasi komplemen, sehingga mampu meningkatkan efektivitas fagositosis sekaligus mengaktifkan sinyal intraseluler yang memperkuat kemampuan sel tersebut dalam membunuh mikroba yang telah tertelan (Eroschenko, 2022). Neutrofil dapat direkrut menuju jaringan yang mengalami kerusakan non-infeksius untuk membantu membersihkan debris seluler. Fungsi utama neutrofil ditunjang oleh keberadaan granula sitoplasma yang terdiri dari dua jenis utama. Granula azurofilik atau granula primer yang juga berperan sebagai lisosom merupakan vesikel besar dan padat yang memiliki peran penting dalam membunuh dan mendegradasi mikroorganisme yang telah difagositosis. Granula ini mengandung berbagai enzim proteolitik dan protein antimikroba, termasuk:

- a) Myeloperoksidase (MPO), enzim yang menghasilkan hipoklorit dan senyawa toksik lainnya untuk membunuh bakteri,
- b) Lisozim, enzim yang mendegradasi komponen dinding sel bakteri ,

c) Defensin, yaitu protein kecil yang kaya sistein yang mampu berikatan dengan membran sel bakteri dan mikroorganisme lain, serta menyebabkan gangguan struktur membran tersebut. (Abbas *et al.*, 2016; Mescher, 2018)



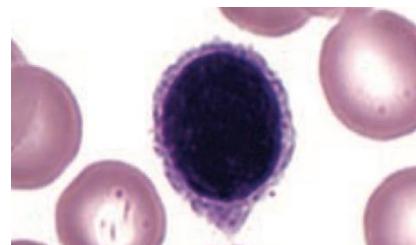
Gambar 2.12 Sel Neutrofil perbesaran 1500× (Mescher, 2018)

2.5.3 Limfosit Absolut

Limfosit adalah unsur penting dari imunitas adaptif yang berperan dalam pengenalan antigen secara spesifik, pembentukan memori imunologis, dan pengaturan respons imun yang seimbang terhadap patogen serta jaringan sendiri. Limfosit T dan B mengoordinasi diferensiasi, ekspresi antigen-receptor, dan aktivasi sel efektor serta sel memori setelah paparan antigen (Chi *et al.*, 2024). Subpopulasi limfosit T, seperti Th1, Th2, Th17, Tfh (follicular helper), dan sel T regulator memainkan peran spesifik dalam menghasilkan jenis sitokin berbeda, membantu B cell, memediasi sitotoksitas, maupun menjaga toleransi imun (Silva *et al.*, 2022). Pada orang dewasa yang sehat, jumlah limfosit berkisar antara 0,5 hingga 1×10^{12} sel (Abbas *et al.*, 2016). Limfosit B selain menghasilkan antibodi melalui plasmablast/plasma cell juga berpartisipasi dalam interaksi dengan Tfh dalam *germinal center*, melakukan mutasi somatik dan pemilihan klonal (affinity maturation) sehingga menghasilkan antibodi

berkualitas tinggi dan menciptakan sel memori yang bertahan lama (Chi *et al.*, 2024)

Limfosit T mengalami diferensiasi di kelenjar timus. Ukuran limfosit yang beredar di dalam darah cenderung lebih bervariasi dibandingkan dengan jenis leukosit lainnya, meskipun sebagian besar berukuran kecil (Eroschenko, 2022). Limfosit kecil yang baru dilepaskan memiliki ukuran sebanding dengan eritrosit, sedangkan limfosit berukuran sedang hingga besar (9–18 μm) biasanya merupakan limfosit yang telah diaktivasi atau termasuk sel NK. Ciri khas limfosit kecil adalah inti sel yang berbentuk sferis dengan kromatin sangat padat serta sitoplasma yang sempit membentuk lapisan tipis di sekitar inti, sehingga mudah dibedakan dari granulosit. Sementara itu, limfosit berukuran lebih besar menunjukkan inti yang juga besar dengan struktur kromatin yang lebih longgar, mencerminkan tingkat aktivasi atau fungsi efektor sel tersebut (Mescher, 2018) .



Gambar 2.13 Sel Limfosit 1500 \times (Mescher, 2018)

2.5.4 Definisi Rasio Neutrofil Limfosit

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) adalah biomarker yang dihitung dengan membandingkan jumlah neutrofil dan limfosit dalam darah perifer, yang menghubungkan respons imun bawaan yang dipicu oleh neutrofil, dan imun adaptif yang didukung oleh limfosit. Neutrofil berperan sebagai garis pertahanan pertama dalam respons imun tubuh terhadap patogen, melalui mekanisme seperti kemotaksis, fagositosis,

pelepasan spesies oksigen reaktif (ROS), protein granular, serta produksi dan pelepasan sitokin. Neutrofil juga memiliki peran penting dalam regulasi imun adaptif dan bertindak sebagai sel efektor utama dalam respons inflamasi sistemik (SIRS). Sebagai pengatur imun bawaan, neutrofil merekrut, mengaktifkan, dan memprogram sel-sel imun lainnya dengan mengeluarkan sitokin dan kemokin pro-inflamasi serta imunomodulator yang meningkatkan rekrutmen dan aktivitas efektor sel imun lain, termasuk sel dendritik (DCs), sel B, sel NK, sel CD4, CD8, $\gamma\delta$ T, dan sel punca mesenkimal (Buonacera *et al.*, 2022).

Peningkatan nilai RNL (Rasio Neutrofil-Limfosit) disebabkan oleh meningkatnya jumlah neutrofil dan/atau menurunnya jumlah limfosit. Korelasi terbalik antara kedua komponen ini mencerminkan tingkat peradangan yang semakin parah dan fungsi kekebalan tubuh yang buruk dalam menghadapi perkembangan penyakit. Rasio neutrofil-limfosit (RNL) sering digunakan sebagai parameter inflamasi karena memiliki beberapa keunggulan, antara lain murah, sederhana, cepat responsif, dan mudah diakses. RNL telah terbukti efektif dalam memprediksi prognosis dan hasil pengobatan pada pasien dengan berbagai kondisi medis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa RNL dapat digunakan untuk memantau perkembangan penyakit pada pasien dengan stroke iskemik, perdarahan otak, kelainan jantung, sepsis, dan infeksi (Song *et al.*, 2021; Zahorec, 2021).

Belum ada nilai cut-off yang baku untuk RNL (Rasio Neutrofil-Limfosit) sampai saat ini. Namun, peningkatan nilai RNL dapat mengindikasikan gangguan dalam keseimbangan sistem kekebalan tubuh. Beberapa faktor, seperti usia, ras, penggunaan obat, penyakit jantung koroner, stroke, diabetes, kanker, anemia, dan stres, dapat memengaruhi nilai RNL. RNL dapat dianggap sebagai indikator prognostik yang kuat untuk keparahan penyakit dan prediksi

mortalitas dengan memperhitungkan faktor-faktor lain (Zahorec, 2021).

2.5.5 Perhitungan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)

Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dihitung dengan membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut, yang menunjukkan hubungan antara kedua parameter tersebut dalam menggambarkan status inflamasi dan kekebalan tubuh (Buonacera *et al.*, 2022)

$$RNL = \frac{\text{Jumlah hitung neutrofil absolut}}{\text{Jumlah hitung limfosit absolut}}$$

Interpretasi :

- 1. Rendah = 0-3
- 2. Tinggi = >3

2.5.6 Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Hasil Biopsi Nasofaring

Inflamasi memainkan peran penting dalam patofisiologi berbagai penyakit, termasuk kanker. Inflamasi kronik dan lesi prekursor merupakan kondisi yang dapat meningkatkan risiko kanker karena mendorong proliferasi sel yang berulang, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya mutasi somatik. Hal ini seusai seperti yang pertama kali dikemukakan oleh Virchow, dimana inflamasi kronis terbukti berkontribusi terhadap karsinogenesis melalui mekanisme peningkatan sel punca jaringan, produksi *reactive oxygen species*, dan mediator inflamasi yang memperpanjang umur sel rusak. Peningkatan jumlah neutrofil atau neutrofilia sering ditemukan pada kondisi inflamasi kronis yang berkaitan dengan kanker, di mana neutrofil turut memproduksi sitokin yang mendukung progresi tumor, menekan aktivitas sel T sitotoksik. Kondisi ini biasanya disertai limfositopenia relatif, yang mencerminkan penurunan respon imun adaptif yang

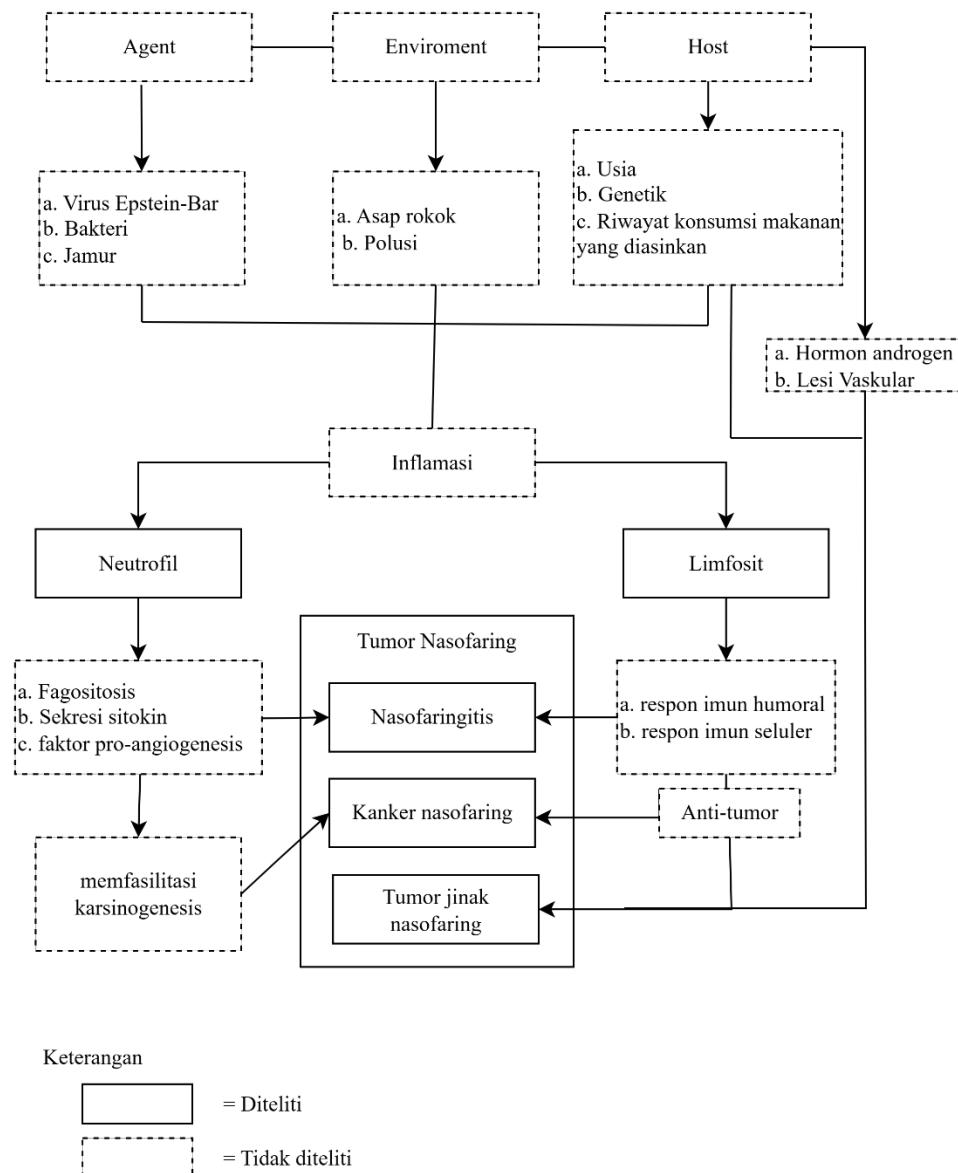
dimediasi sel limfosit. Ketidakseimbangan ini menggambarkan bagaimana inflamasi kronik dapat memperburuk kondisi pasien kanker melalui dominasi respon imun bawaan dan pelemahan sistem imun adaptif (Kumar *et al.*, 2020). Melalui pemeriksaan darah lengkap, indikator seperti jumlah neutrofil dan limfosit dapat dinilai, dan rasio neutrofil-limfosit (RNL) menjadi penanda penting untuk menunjukkan keseimbangan tersebut. Inflamasi karena itu, inflamasi memegang peranan krusial dalam patofisiologi berbagai penyakit termasuk kanker, dan RNL menjadi salah satu indikator prognosis yang relevan dalam konteks ini (Howard *et al.*, 2019).

Hubungan antara peradangan dan kanker dijelaskan sebagai interaktif dan sinergis. Peradangan kronis meningkatkan risiko terjadinya neoplasia, dengan tingkat sel inflamasi dan infiltrasi sitokin yang meningkat sering ditemukan pada biopsi tumor (Cupp *et al.*, 2020). Faktor-faktor inflamasi dalam mikroenvironment tumor mendukung angiogenesis, menekan imun anti-tumor adaptif, serta mengganggu regulasi hormon. Selain itu, tumor mengeluarkan sitokin dan kemokin ke dalam sirkulasi darah, yang mempengaruhi kadar limfosit, neutrofil, dan trombosit (Ye *et al.*, 2018).

Limfosit memainkan peran penting dalam pengawasan imun dengan mengenali antigen yang terkait dengan tumor dan memicu penolakan tumor. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tikus dengan defek limfosit atau efektor sel T memiliki tingkat perkembangan neoplasma yang lebih tinggi. Neutrofil merupakan indikator utama peradangan dan infeksi diatur oleh sitokin seperti IL-8, MIP-1 β , dan MIF, dan berperan dalam perkembangan tumor (Ye *et al.*, 2018). Neutrofil juga menghasilkan sitokin yang memfasilitasi karsinogenesis, dengan peningkatan yang tidak normal dalam jumlah neutrofil yang diamati pada kasus keganasan, seperti pada karsinoma nasofaring (Düzlü *et al.*, 2018).

2.6 Kerangka Teori

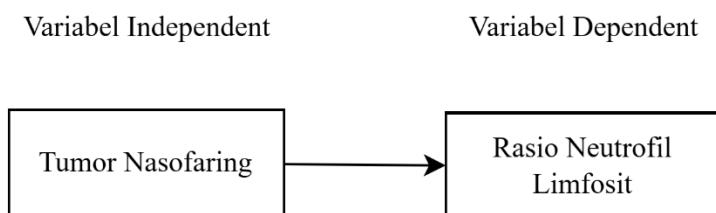
Berdasarkan penjelasan di atas dan penelitian-penelitian yang telah ada sebelumnya maka dapat disusun kerangka teori sebagai berikut.



Gambar 2.14 Kerangka Penelitian (Makhasana *et al.*, 2016; Ye *et al.*, 2018; Howard *et al.*, 2019; Cupp *et al.*, 2020; *et al.*; Kumar *et al*, 2020)

2.7 Kerangka Konsep

Kerangka konsep dari penelitian yang dilakukan adalah sebagai berikut :



Gambar 2. 15 Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

2.8.1 Hipotesis Null (H₀)

a) Tidak terdapat hubungan antara tumor nasofaring dengan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023-2024.

2.8.2 Hipotesis Kerja (Ha)

b) Terdapat hubungan antara tumor nasofaring dengan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023-2024.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan tumor nasofaring dengan rasio neutrofil limfosit (RNL) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023-2024.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Agustus hingga November tahun 2025.

3.2.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah semua rekam medis pasien yang menjalani prosedur biopsi nasofaring di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung selama periode Januari 2023 hingga Desember 2024. Adapun jumlah populasi yang didapat adalah sebanyak 132 orang.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel merupakan bagian dari populasi yang dipilih dan dianggap mampu mewakili karakteristik seluruh populasi (Sugiyono, 2019). Sampel penelitian ini diambil dari data rekam medis pasien yang menjalani prosedur biopsi nasofaring di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek selama periode Januari hingga Desember tahun 2023-2024. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *total sampling*. *Total sampling* adalah metode penentuan sampel dengan mengambil seluruh anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel

Penelitian ini menggunakan teknik pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *total sampling* dengan mengambil semua sampel. Teknik ini diterapkan dengan cara memilih subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berdasarkan karakteristik tertentu yang dianggap relevan dan sesuai dengan tujuan penelitian (Sugiyono, 2019).

3.3.4 Variabel Bebas (*independent variable*)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah tumor nasofaring nasofaring.

3.3.5 Variabel Terikat (*dependent variable*)

Variabel terikat pada penelitian ini adalah rasio neutrofil limfosit (RNL).

3.4 Kriteria Sampel

3.4.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi didefinisikan sebagai kondisi atau karakteristik tertentu yang harus dipenuhi oleh subjek agar dapat dimasukkan dan

diteliti dalam suatu penelitian (Pradono *et al.*, 2018). Kriteria inklusi pada penelitian ditetapkan sebagai berikut:

1. Pasien yang menjalani prosedur biopsi nasofaring di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung selama periode Januari 2023 hingga Desember 2024.
2. Pasien dengan data rekam medis yang memiliki hasil pemeriksaan darah lengkap.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi merupakan kondisi atau karakteristik tertentu yang menyebabkan subjek tidak dapat diikutsertakan untuk teliti dalam suatu penelitian (Pradono *et al.*, 2018). Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang ditemukan mengalami infeksi atau keganasan selain di area nasofaring pada pemeriksaan skrining.

3.5 Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	Tumor Nasofaring	Hasil pemeriksaan histopatologi jaringan nasofaring yang menunjukkan ada atau tidaknya sel ganas maupun inflamasi.	Pemeriksaan histopatologi	a) Kanker nasofaring b) Nasofaringitis c) Tumor jinak	Nominal
2	Rasio Neutrofi Limfosit (RNL)	Rasio neutrofil-limfosit (RNL) diperoleh melalui penelusuran data rekam medis pasien di rumah sakit, dan dihitung dengan membagi jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit yang tercantum dalam hasil pemeriksaan darah lengkap.	Hematology analyzer	a) Rendah: 0-3 b) Tinggi: >3	Ordinal

3.6 Teknik Pengambilan Data

Metode pengumpulan data pada penelitian ini adalah dengan mengobservasi data sekunder berupa rekam medis. Rekam medis digunakan untuk mengetahui hasil biopsi nasofaring, kadar neutrofil, dan limfosit di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2023-2024.

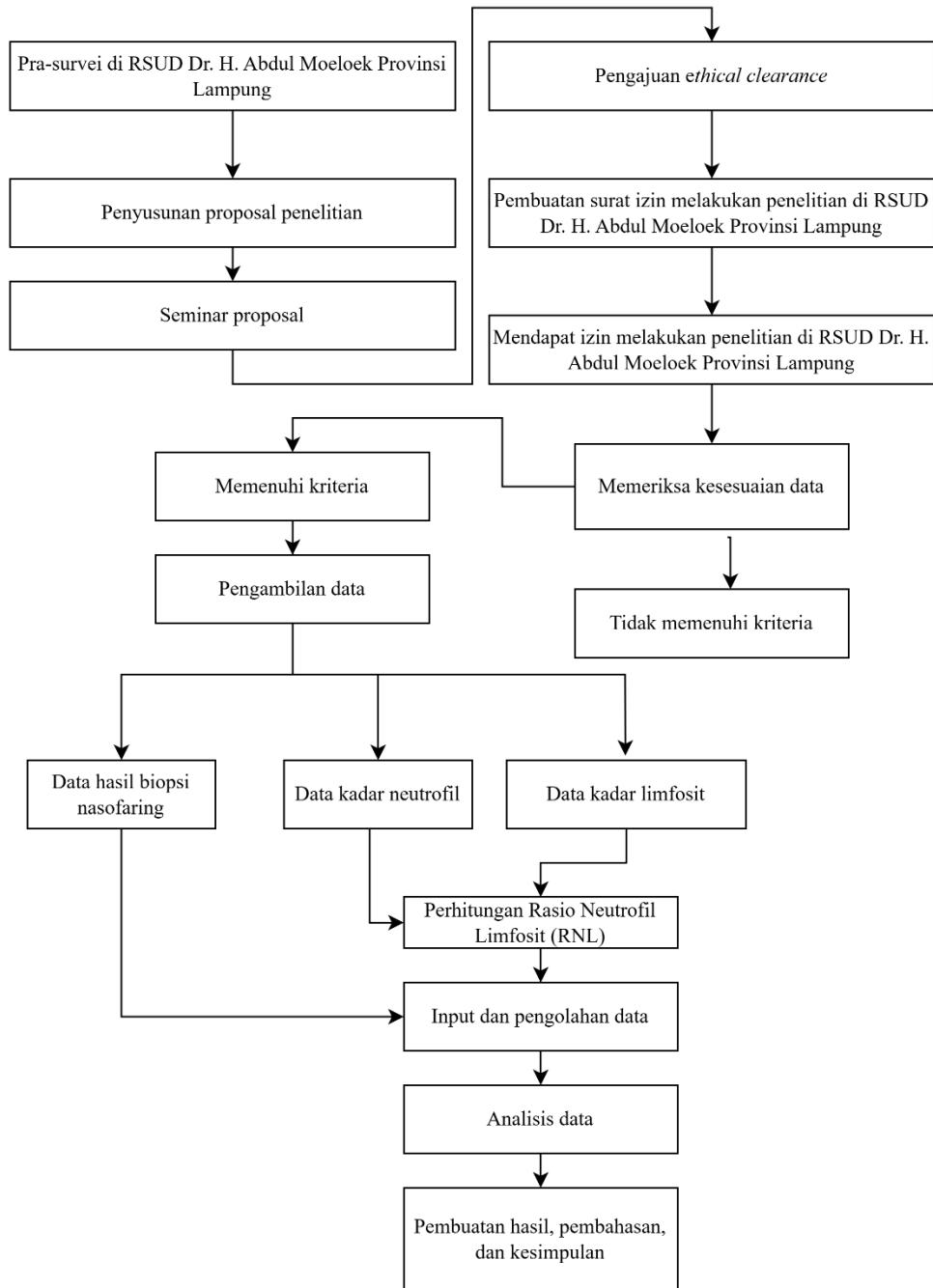
3.7 Prosedur dan Alur Penelitian

3.7.1 Prosedur Penelitian

Tahapan-tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menyusun proposal dan melakukan seminar proposal
2. Mengajukan surat pengantar dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk melakukan penelitian setelah proposal sudah disetujui oleh pembimbing
3. Mengajukan penelitian kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk mendapatkan surat izin penelitian dan kelayakan etik
4. Melakukan penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung
5. Memeriksa kesesuaian data dengan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian
6. Melakukan pengambilan data rekam medis berupa hasil biopsi nasofaring, kadar limfosit, dan kadar neutrofil
7. Menghitung rasio neutrofil limfosit (RNL) dan menginput data
8. Mengolah data yang diperoleh menggunakan software uji statistik
9. Menyimpulkan dan menyusun hasil penelitian
10. Melakukan seminar hasil penelitian untuk memaparkan hasil dari penelitian yang sudah dilakukan.

3.7.2 Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Alur Penelitian

3.8 Pengolahan dan Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

Pengolahan data dalam penelitian ini dilakukan dengan memanfaatkan perangkat lunak statistik. Data yang telah dikumpulkan disusun dalam bentuk tabel, kemudian dianalisis menggunakan program komputer. Tahapan pengolahan data meliputi:

1. Pemeriksaan (*editing*): Tahap awal yang bertujuan untuk memastikan bahwa seluruh data yang dikumpulkan telah sesuai dengan kebutuhan dan standar penelitian.
2. Pengodean (*coding*): Proses mengonversi data berbentuk teks atau huruf menjadi format angka agar memudahkan proses analisis dan mempercepat entri data.
3. Entri data (*data entry*): Memasukkan data yang telah melalui proses pengodean ke dalam sistem komputer atau software statistik.
4. Pembersihan data (*cleaning*): Tahapan ini mencakup pengecekan ulang untuk memastikan bahwa data yang telah dimasukkan bebas dari kekeliruan dan tidak terdapat data yang hilang.
5. Penyimpanan (*saving*): Proses akhir dari pengolahan data, yakni menyimpan data yang telah diverifikasi agar dapat digunakan dalam analisis statistik selanjutnya.

3.8.2 Analisis Data

3.8.2.1 Analisis *Univariat*

Analisis *univariat* dilakukan untuk menjelaskan atau mendeskripsikan nilai atau angka dari satu variabel. Pada tahap ini, variabel rasio neutrofil limfosit dan hasil biopsi nasofaring akan dianalisis untuk menggambarkan distribusi frekuensi dan presentase.

3.8.2.2 Analisis *Bivariat*

Analisis *bivariat* melibatkan dua variabel yang diduga memiliki keterkaitan atau hubungan. Dalam penelitian ini, analisis bivariat akan menggunakan uji *chi-square* untuk menguji hubungan antara variabel dengan skala kategorikal yang tidak berpasangan. Syarat penggunaan uji *chi-square* adalah jika nilai yang diharapkan (*expected*) dalam setiap sel kurang dari 5, maksimal 20% dari jumlah sel. Hasil uji *chi-square* yang diperoleh akan dibandingkan dengan nilai *chi-square* tabel. Hubungan antara variabel terikat dan variabel bebas dianggap signifikan jika nilai $p < 0,05$.

Data akan diproses menggunakan perangkat lunak komputer. Namun, jika syarat untuk uji *chi-square* tidak terpenuhi, alternatif uji dapat digunakan. Alternatif uji *chi-square* untuk tabel 3x2 dan variabel ordinal adalah dengan membaginya menjadi beberapa tabel 2x2. Sedangkan untuk tabel 2x2, alternatif uji *chi-square* adalah uji *Fisher*

3.9 Etika Penelitian

Penelitian ini telah diajukan pelaksanaannya kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dan telah dikaji etik untuk melakukan penelitian dengan nomor surat NO.604/KEPK-RSUDAM/X/2025.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap 105 sampel pasien tumor nasofaring yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2023–2024, maka dapat disimpulkan hal-hal berikut:

1. Distribusi diagnosis tumor nasofaring di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023–2024 yang terbanyak adalah kanker nasofaring.
2. Distribusi kategori jumlah neutrofil pada pasien dengan biopsi nasofaring di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang terbanyak adalah kategori normal (63,8%), neutrofilia (30,5%), dan neutropenia (5,7%).
3. Distribusi kategori jumlah limfosit pada pasien dengan biopsi nasofaring di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang terbanyak adalah kategori normal (76,2%), limfositopenia (21,9%), dan limfositosis (1,9%).
4. Terdapat hubungan antara tumor nasofaring dengan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2023–2024.

5.2 Saran Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dapat disampaikan beberapa saran sebagai berikut:

1. Peneliti disarankan untuk memperhatikan variabel lain yang berpotensi memengaruhi gambaran histopatologi tumor nasofaring dan nilai Rasio

Neutrofil-Limfosit (RNL) yang tidak diikutsertakan dalam penelitian ini, seperti faktor status klinis pasien serta biomarker lain seperti *C-reactive protein* (CRP) atau Rasio Platelet Limfosit (RPL) serta adanya penyakit penyerta atau inflamasi yang tidak terdeteksi, agar hasil penelitian menjadi lebih representatif dan akurat.

2. Peneliti sebaiknya mengambil data pemeriksaan darah dari laboratorium yang sama untuk menjaga konsistensi hasil, karena perbedaan alat, prosedur analisis, maupun standar pemeriksaan antar laboratorium dapat menimbulkan ketidaksesuaian hasil hematologi yang berpotensi memengaruhi validitas penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. 2016. *Imunologi Dasar: Fungsi dan Kelainan Sistem Imun (5 ed.)*. Singapore: Elsevier.

Almutairi, R., Almania, A. I., AlHwiriny, A. N., & Sailan, L. M. 2024. Pedunculated Nasopharyngeal Mass: A Case of Squamous Cell Carcinoma. *Cureus*. 16:1–7.

Alsaeed, G. I., & Rizk, T. M. 2017. Upper Respiratory Tract Infections: Hidden Complications and Management Plan. *Journal of Pediatrics & Neonatal Care*. 7(1):11–14.

Alsavaf, M. B., Marquardt, M., Abouammo, M. D., Xu, M., Elguindy, A., Grecula, J., et al. 2025. Patient Characteristics and Treatment Outcomes of Nasopharyngeal Carcinoma in Nonendemic Regions. *JAMA network open*. 8(3):1895–1899.

Alshaikh, N. A., & Eleftheriadou, A. 2015. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma Staging: An Overview. *Ear, Nose & Throat Journal*. 94(6):12–22.

Anjum, R., Raj, R., Vijay, P., & Kouser, A. 2024. Biopsy techniques : A review. *Journal of Oral Medicine, Oral Surgery, Oral Pathology and Oral Radiology*. 10(3):181–4.

Arslan, N., Tuzuner, A., Koycu, A., Dursun, S., & Hucumenoglu, S. 2019. The role of nasopharyngeal examination and biopsy in the diagnosis of malignant diseases. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 85(4):481–5.

Auen, T., & Talmon, G. 2024. Nasopharyngeal Carcinoma: Connecting Antemortem and Postmortem Findings to Highlight a Rare Case of EBV and HPV Negativity. *Case Reports in Pathology*. 2024(1):1912–19.

Bercin, S., Yalciner, G., Muderris, T., Gul, F., Deger, H. M., & Kiris, M. 2017. Pathologic Evaluation of Routine Nasopharynx Punch Biopsy in the Adult Population: Is It Really Necessary?. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 10(3):283–7.

Bin, X., Mannan, R., & Yuan, S. 2024. Nasopharyngeal carcinoma. PathologyOutlines.com website.

Bossi, P., Chan, A. T., Licitra, L., Trama, A., Orlandi, E., Hui, E. P., *et al.* 2021. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 32(4):452–465.

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., *et al.* 2024. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 74(3):229–263.

Buonacera, A., Stancanelli, B., Colaci, M., & Malatino, L. 2022. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(7):3636–3646.

Cahyanur, R., Nufus, H., & Irawan, C. 2021. Rasio Neutrofil Limfosit, Kesintasan Tiga Tahun Karsinoma Nasofaring Stadium Lokal Lanjut dan Lanjut. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 8(3):146–150.

Carty, M., Guy, C., & Bowie, A. G. 2021. Detection of Viral Infections by Innate Immunity. *Biochemical Pharmacology*. 183114316.

Chan, J. K. 2017. Virus-associated neoplasms of the nasopharynx and sinonasal tract: diagnostic problems. *Modern Pathology*. 30:68–83.

Chen, Y.-P., Chan, A. T. C., Le, Q.-T., Blanchard, P., Sun, Y., & Ma, J. 2019. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 394(10192):64–80.

Chen, Z. Q., Yu, X. ., Mao, L. ., Zheng, R., Xue, L. ., Shu, J., *et al.* 2021. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients with cancer: a propensity score matching study. *Clinical & Translational Oncology : Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 23(1):139–147.

Chi, H., Pepper, M., & Thomas, P. G. 2024. Principles and therapeutic applications of adaptive immunity. *Cell*. 187(9):2052–2078.

Chua, M. L. K., Tan, S. H., Kusumawidjaja, G., Shwe, M. T. T., Cheah, S. L., Fong, K. W., *et al.* 2016. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A pooled analysis of two randomised controlled trials. *European Journal of Cancer*. 67:119–129.

Clarke, R. 2014. *Diseases of the Ear, Nose and Throat*. Oxford: John Wiley & Sons, Inc.

Cui, M., Cheng, H., Yuan, L., Zhang, M., Chen, J., Jia, J., *et al.* 2025. Burden of nasopharyngeal carcinoma in Asia from 1990 to 2021. *Journal of Dentistry*. 154105583.

Cupp, M. A., Cariolou, M., Tzoulaki, I., Aune, D., Evangelou, E., & Berlanga-taylor, A. J. 2020. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis : an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC*. 1–16.

Dandekar, M., & Panwar, A. 2017. Head and neck cancers in India. *Wiley Journal of Oncology*. 1151–9.

De Sutter, A. I., Eriksson, L., & van Driel, M. L. 2022. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022(1):10–28.

De Sutter, A. I., Saraswat, A., & van Driel, M. L. 2015. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(11):1–71.

Deckx, L., De Sutter, A. I., Guo, L., Mir, N. A., & van Driel, M. L. 2016. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(10):1–72.

Deniset, J. F., & Kubes, P. 2016. Recent advances in understanding neutrophils. *F1000Research*. 5:2912–22.

Dhaini, L., Verma, R., Gadir, M. A., Singh, H., Farghaly, M., Abdelmutalib, T., et al. 2024. Recommendations on Rapid Diagnostic Point-of-care Molecular Tests for Respiratory Infections in the United Arab Emirates. *The Open Respiratory Medicine Journal*. 18(1):9029–30.

Dhingra, P., & Dhingra, S. 2022. *Disease of Ear, Nose, & Throat and Head & Neck Surgery (8 ed.)*. New Delhi: Elsevier.

Du, T., Chen, K., Zheng, S., Bao, M., Huang, Y., & Wu, K. 2019. Association Between Alcohol Consumption and Risk of Nasopharyngeal Carcinoma: A Comprehensive Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 43(11):2262–73.

Duong, T. T., Matta, M., Lekens, B., & Diamantis, S. 2024. Antibiotic prescriptions associated with a diagnosis of acute nasopharyngitis by general GPs in France: a retrospective study. *BJGP Open*. 8(4):1–8.

Düzlü, M., Karamert, R., Tutar, H., Şahin, M., Türkcan, A., & Yılmaz, M. 2018. Diagnostic Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Oral Cavity Cancers. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 21(1):49–53.

Eccles, R. 2023. Common cold. *Frontiers in Allergy*. 41–10.

Eroschenko, V. P. 2022. *Atlas Histologi Dengan Korelasi Fungsional (13 ed.)*. Jakarta: EGC.

Faiq, M. F. A., Pratama, A. A., & Nohong, H. I. 2024. Gambaran penderita kanker

nasofaring (umur, jenis kelamin, stadium, histopatologi, riwayat kebiasaan, faktor resiko) di indonesia. *PREPOTIF: Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 8(3):7356–69.

Feng, Q., Liang, J., Wang, L., Ge, X., Ding, Z., & Wu, H. 2022. A diagnosis model in nasopharyngeal carcinoma based on PET/MRI radiomics and semiquantitative parameters. *BMC Medical Imaging*. 22(1):150–9.

Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., *et al.* 2020. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology journal*. 1–46.

Gao, Y., Liu, J. J., Zhu, S. Y., & Yi, X. 2014. The diagnostic accuracy of ultrasonography versus endoscopy for primary nasopharyngeal carcinoma. *PLoS ONE*. 9(3):1–6.

Gondhowiardjo, S. A., Adham, M., Kodrat, H., Tobing, D. L., Haryoga, I. M., Dwiyono, A. G., *et al.* 2019. Current Immune-Related Molecular Approach in Combating Nasopharyngeal Cancer. *World Journal of Oncology*. 10(4–5):157–161.

Gong, T., Liu, Y., & Jie, H. 2022. Retrospective analysis of clinical features and prognosis of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Frontiers in Pediatric*. 101–8.

Gostry, A. V., Simonova, A. V., Mikhailova, N. A., Snimshchikova, I. A., Osipov, G. A., Agafonov, B. V., *et al.* 2019. Chronic pharyngitis: Etiology, pathogenesis, treatment. new approaches to the estimation of etiopathogenesis. *Russian Archives of Internal Medicine*. 9(1):32–43.

Gundog, M., & Basaran, H. 2020. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in nasopharyngeal cancer. *Journal of B.U.ON. : Official Journal of the Balkan Union of Oncology*. 25(1):367–375.

Hardiati, R. H., Nabila, C., & Milenia, U. N. 2022. Klasifikasi, Faktor Risiko, Tatalaksana dan Komplikasi Kanker Nasofaring. *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*. 22(1):304–307.

Harvey, R. J., Roland, L. T., Schlosser, R. J., & Pfaar, O. 2024. Chief Complaint: Nasal Congestion. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 12(6):1462–71.

Hawke, M. 2021. *Chronic mucosal infection of the nasopharynx is uncommon*. <https://medtube.net/otorhinolaryngology>

Hedley, B. D., Keeney, M., Gambell, P., Qu, C., Mao, J., Davis, B. H., *et al.* 2025. White Blood Cell Enumeration and Differential by Flow Cytometry: The

ICSH WBC Reference Method. *International Journal of Laboratory Hematology*. 1–9.

Herrero-Cervera, A., Soehnlein, O., & Kenne, E. 2022. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cellular & Molecular Immunology*. 19(2):177–191.

Howard, R., Kanetsky, P. A., & Egan, K. M. 2019. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Scientific Reports*. 9(1):1–10.

Imai, K., Yamano, T., Nishi, S., Nishi, R., Nishi, T., Tanaka, H., *et al.* 2022. Epipharyngeal Abrasive Therapy (EAT) Has Potential as a Novel Method for Long COVID Treatment. *Viruses*. 14(5):907–917.

Jaillon, S., Ponzetta, A., Di Mitri, D., Santoni, A., Bonecchi, R., & Mantovani, A. 2020. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy. *Nature Reviews Cancer*. 20(9):485–503.

Kadarullah, O., Haitamy, M. N., & Maulana, A. M. 2020. Status Sel Inflamasidan Stadium Kanker Nasofaring di RS PKU Muhammadiyah Gombong. *Herb-Medicine Journal*. 5(1):36–40.

Kandaz, M., Balsak, A., & Çobanoğlu, H. B. 2025. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in nasopharyngeal cancer. *Northwestern Medical Journal*. 5(1):16–24.

Kaplan, A. P., & Ghebrehewet, B. 2021. Pathways for bradykinin formation and interrelationship with complement as a cause of edematous lung in COVID-19 patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 147(2):507–9.

Komite Penanggulangan Kanker Nasional. 2017. *Panduan penatalaksanaan kanker nasofaring*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Kuchar, E., Miśkiewicz, K., Nitsch-Osuch, A., & Szenborn, L. 2015. Pathophysiology of Clinical Symptoms in Acute Viral Respiratory Tract Infections. *Pulmonary Infection*. 25–38.

Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. 2020. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (10 ed.). Elsevier.

Kurnia, N. F., & Punagi, A. Q. 2022. The Relationship between Neutrophil on Lymphocyte Ratio with Clinical Stage of Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *Nusantara Medical Science Journal*. 7(1):50–60.

Kusuma, K. P., & Soehartono. 2024. Fibroma Nasofaaring. *Malang Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Journal*. 3(1):1–4.

Lay, C. S. V., Fasitasari, M., Christianto, F., Puruhita, N., Probosari, E., & Murbawani, E. A. 2024. Dietary zinc intake and absolute lymphocyte counts

in advanced stage of nasopharyngeal cancer patients. *Human Nutrition & Metabolism*. 36200261–67.

Li, Z., Huang, J., & Hu, Z. 2019. Screening and diagnosis of chronic pharyngitis based on deep learning. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 16(10):1688–99.

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):1–7.

Luo, F., Cao, J., Lu, F., Zeng, K., Ma, W., Huang, Y., *et al.* 2021. Lymphocyte activating gene 3 protein expression in nasopharyngeal carcinoma is correlated with programmed cell death-1 and programmed cell death ligand-1, tumor-infiltrating lymphocytes. *Cancer Cell International*. 21(1):458–464.

Lv, H., Chen, X., Chen, X., Li, J., & Lu, X. 2024. High Expression of NLR and SII in patients With Nasopharyngeal Carcinoma as Potential Prognostic Observations. *Cancer Control*. 311–12.

Makhasana, J. S., Kulkarni, M., Vaze, S., & Shroff, A. 2016. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 20(2):330–5.

Melvern, B., Karlowee, M., & Astuti, M. D. K. 2022. Hubungan antara Usia dan Jenis Kelamin dengan Tipe Histopatologi Karsinoma. *Majalah Patologi Indonesia*. 31(3):481–7.

Mescher, A. L. 2018. *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas (15 ed.)*. New York: McGraw-Hill Education.

Mogitate, M. 2024. Differences Between Patients With Chronic Epipharyngitis With and Without Previous COVID-19 Infection. *Cureus*. 16(1):1–7.

Mydin, R. B. S. M. N., & Okekpa, S. I. 2019. Molecular Pathways for Nasopharyngeal Carcinoma focused on Acetaldehyde , Nitrosamines and Nicotine Exposures. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*. 15(7):64–70.

Navarro-Marí, J. M. 2016. Rapid diagnostic methods for acute viral respiratory infections. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 34(6):329–330.

Ng, W. T., Chow, J. C. H., Beitler, J. J., Corry, J., Mendenhall, W., Lee, A. W. M., *et al.* 2022. Current Radiotherapy Considerations for Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancers*. 14(23):5773–5788.

Nikolaevna, I. O. 2018. The study of immunity in children with chronic

nasopharyngitis. *Women's Health*. 7(2):70–71.

Nishi, K., Yoshimoto, S., Nishi, S., Nishi, T., Nishi, R., Tanaka, T., *et al.* 2022. Epipharyngeal Abrasive Therapy (EAT) Reduces the mRNA Expression of Major Proinflammatory Cytokine IL-6 in Chronic Epipharyngitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(16):9205–14.

Ozsen, M., Saraydaroglu, O., Yirmibes, S., & Coskun, H. H. 2022. Lesions that mimic malignant tumors in nasopharyngeal biopsies: case series of 10 years. *Tumori Journal*. 108(2):119–124.

Pagano, A. S., & Márquez, S. 2022. The nasopharynx as a window to half a billion years of evolutionary change to the upper respiratory tract. *Anatomical Record*. 305(8):1829–41.

Petersson, F. 2015. Nasopharyngeal carcinoma: A review. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 32(1):54–73.

Popovych, V. I., Leta, O. I., & Koshel, I. V. 2022. The Rehabilitation of the Nasopharyngeal Microbiome in Patients with Chronic Nasopharyngitis. *Acta Balneologica*. 64(4):337–341.

Possenti, I., Martini, A., Bagnardi, V., Specchia, C., Garavello, W., Odone, A., *et al.* 2025. Association between cigarette smoking and nasopharyngeal cancer risk: a meta-analysis. *Rhinology*. 63(1):13–21.

Pradono, J., Hapsari, D., Supardi, S., & Budianto, W. 2018. *Buku Panduan Manajemen Penelitian Kuantitatif*. Lembaga Penerbit Badan Penelitian Pengembangan Kesehatan.

Purohit, A., Saxena, S., Varney, M., Prajapati, D. R., Kozel, J. A., Lazenby, A., *et al.* 2021. Host Cxcr2-Dependent Regulation of Pancreatic Cancer Growth, Angiogenesis, and Metastasis. *The American Journal of Pathology*. 191(4):759–771.

Rahman, R. A., Rahman, S., Almurdi, Yusri, E., Meinapuri, M., & Irawati, L. 2024. Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit, Rasio Platelet Limfosit, dan Rasio Limfosit Monosit dengan Stadium Karsinoma Nasofaring di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Otorinolaringologi Kepala dan leher Indonesia*. 3(1):17–24.

Razzak, A. N., Kaizu, Y., & Starkey, J. 2024. A Comparative Review of the Terms Epipharyngitis and Nasopharyngitis in Medical Literature. *Cureus*. 16(12):1–6.

Renner, B., Mueller, C. A., & Shephard, A. 2012. Environmental and non-infectious factors in the aetiology of pharyngitis (sore throat). *Inflammation Research*. 61(10):1041–52.

Riedel, S., Morse, S. A., Mietzner, T., & Miller, S. 2019. *Jawetz, Melnick & Aldenbergs Medical Microbiology* (28 ed.). New york: McGraw-Hill Education.

Salehiniya, H., Mohammadian, M., Hashejani, A., & Mahdavifar, N. 2018. Nasopharyngeal Cancer in the World: Epidemiology, Incidence, Mortality and Risk Factors. *World Cancer Research Journal*. 5(1):1–8.

Serhan, C. N., Gupta, S. K., Perretti, M., Godson, C., Brennan, E., Li, Y., et al. 2020. The Atlas of Inflammation Resolution (AIR). *Molecular Aspects of Medicine*. 74100894–108.

Shanti, R. M., Tanaka, T., & Stanton, D. C. 2020. Oral Biopsy Techniques. *Dermatologic Clinics*. 38(4):421–7.

Sharif, S. E. T., Zawawi, N., Yajid, A. I., Shukri, N. M., & Mohamad, I. 2020. Pathology classification of nasopharyngeal carcinoma. *An Evidence-Based Approach to the Management of Nasopharyngeal Cancer: From Basic Science to Clinical Presentation and Treatment*. 573–92.

Silva, M. J. A., Ribeiro, L. R., Lima, K. V. B., & Lima, L. N. G. C. 2022. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Frontiers in Immunology*. 131–25.

Singh, R. K., Lakhkar, B. B., Patwa, P. A., & Mishra, G. V. 2022. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *BMJ Case Reports*. 15(3):8023–25.

Singh, S. K., & Tripathi, V. 2021. Effectiveness of Characteristic Keynote Prescription of Homeopathic Medicines in Acute Nasopharyngitis in Paediatric Age Group - A Prospective, Longitudinal Observational Study. *International Journal of Advanced Ayurveda, Yoga, Unani, Siddha and Homeopathy*. 10(1):609–617.

Sondakh, J. T., & Soehartono, S. 2023. Penatalaksanaan Angiofibroma Nasofaring Juvenil dengan Pendekatan Transpalatal. *Malang Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Journal*. 2(1):1–7.

Song, M., Graubard, B. I., Rabkin, C. S., & Engels, E. A. 2021. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Scientific Reports*. 11(1):1–9.

Stelow, E. B., & Wenig, B. M. 2017. Update From The 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx. *Head and Neck Pathology*. 11(1):16–22.

Sugiyono. 2019. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D*. Bandung: Alfabeta.

Susetyo, K. A., Kusumastuti, E. H., Yusuf, M., & Falerina, R. 2022. Clinicopathological profile of nasopharyngeal carcinoma in 2016-2019 at Dr. Soetomo General Hospital. *Indonesian Journal of Otorhinolaryngiology Head and Neck Surgery Society*. 52(1):7–12.

Swain, S., Samal, S., Anand, N., & Mohanty, J. 2020. Pediatric nasopharyngeal carcinoma. *International Journal of Health & Allied Sciences*. 9:1–6.

Tang, Q. N., Tang, L. Q., Liu, L. T., Wen, D. X., Lu, Z. J., Ou, G. P., et al. 2021. Efficacy of Transnasal Endoscopic Fine-Needle Aspiration Biopsy in Diagnosing Submucosal Nasopharyngeal Carcinoma. *Laryngoscope*. 131(8):1798–1804.

Thamboo, A., Tran, K. H., Ye, A. X., Shoucair, I., Jabarin, B., Prisman, E., et al. 2022. Surveillance tools for detection of recurrent nasopharyngeal carcinoma: An evidence-based review and recommendations. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*. 8(3):187–204.

To, K. K. W., Yip, C. C. Y., & Yuen, K.-Y. 2017. Rhinovirus – From bench to bedside. *Journal of the Formosan Medical Association*. 116(7):496–504.

Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 65(2):87–108.

Tortora, G. J., & Derrickson, B. 2017. *Principles of anatomy & physiology*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

Tsao, S. W., Tsang, C. M., & Lo, K. W. 2017. Epstein-barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 372(1732):1–15.

Unsal, A. A., Booth, J. R., Rossi, N. A., Byrd, J. K., & Kountakis, S. E. 2019. Basaloid nasopharyngeal carcinoma: A population-based analysis of a rare tumor. *The Laryngoscope*. 129(12):2727–32.

Utomo, A. W., & Romdhoni, A. C. 2023. Characteristics of patients with nasopharyngeal carcinoma in Dr. Soetomo General Academic Hospital Surabaya. *Bali Medical Journal*. 12(2):1589–93.

Wang, K. H., Austin, S. A., Chen, S. H., Sonne, D. C., & Gurushanthaiah, D. 2017. Nasopharyngeal Carcinoma Diagnostic Challenge in a Nonendemic Setting: Our Experience with 101 Patients. *The Permanente Journal*. 2116–180.

Widiastuti. 2019. Karsinoma nasofaring: Kadar Bcl-2, CD44, dan VEGF. *Penerbitan dan Pencetakan UNS (UNS Press)*. 1–9.

Wu, L., Li, C., & Pan, L. 2018. Nasopharyngeal carcinoma: A review of current

updates. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 15(4):3687–92.

Xiong, S., Dong, L., & Cheng, L. 2021. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *Journal of Hematology & Oncology*. 14(1):173.

Yao, J.-J., Zhu, F.-T., Dong, J., Liang, Z.-B., Yang, L.-W., Chen, S.-Y., et al. 2019. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced nasopharyngeal carcinoma: a large institution-based cohort study from an endemic area. *BMC Cancer*. 19(1):37–45.

Ye, L., Oei, R. W., Kong, F., Xu, T., Shen, C., Wang, X., et al. 2018. Prognostic values of hematological biomarkers in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS)*. 275(5):1309–17.

Yong, S. K., Ha, T. C., Yeo, M. C. R., Gaborieau, V., McKay, J. D., & Wee, J. 2017. Associations of lifestyle and diet with the risk of nasopharyngeal carcinoma in Singapore: A case–control study. *Chinese Journal of Cancer*. 36(1):3–10.

Young, L. S., Yap, L. F., & Murray, P. G. 2016. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nature Reviews. Cancer*. 16(12):789–802.

Yuan, L., Li, S., Chen, Q., Xia, T., Luo, D., Li, L., et al. 2022. EBV infection-induced GPX4 promotes chemoresistance and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma. *Cell Death and Differentiation*. 29(8):1513–27.

Zahorec, R. 2021. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislavské Lekarske Listy*. 122(7):474–488.

Zeng, Y., Dabay, M., George, V., Seetharaman, S., de Arruda Indig, M., Graminske, S., et al. 2018. Comparison of Flow Cytometric Methods for the Enumeration of Residual Leucocytes in Leucoreduced Blood Products: A Multicenter Study. *Cytometry Part A*. 93(4):420–6.

Zhang, F., Xia, Y., Su, J., Quan, F., Zhou, H., Li, Q., et al. 2024. Neutrophil diversity and function in health and disease. *Signal transduction and targeted therapy*. 9(1):343–391.