

**EFEK PENGHAMBAT COX-2 SELEKTIF ATAU NON  
SELEKTIF PADA KEMORADIOTERAPI KONKUREN  
TERHADAP RESPON KLINIS DAN EKSPRESI  
IMMUNOHISTOKIMIA PADA KARSINOMA NASOFARING**

DISERTASI

FARHAT

NIM 088102005



**PROGRAM STUDI DOKTOR (S3) ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2015**

**EFEK PENGHAMBAT COX-2 SELEKTIF ATAU NON  
SELEKTIF PADA KEMORADIOTERAPI KONKUREN  
TERHADAP RESPON KLINIS DAN EKSPRESI  
IMMUNOHISTOKIMIA PADA KARSINOMA NASOFARING**

DISERTASI

FARHAT

NIM 088102005



**PROGRAM STUDI DOKTOR (S3) ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2015**

**EFEK PENGHAMBAT COX-2 SELEKTIF ATAU NON SELEKTIF  
PADA KEMORADIOTERAPI KONKUREN TERHADAP  
RESPON KLINIS DAN EKSPRESI IMMUNOHISTOKIMIA  
PADA KARSINOMA NASOFARING**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar doktor  
Program Studi Doktor (S-3) Ilmu Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara  
di bawah pimpinan  
Rektor Universitas Sumatera Utara  
Prof. Dr. dr. Syahril Pasaribu, DTM&H, M.Sc (CTM), Sp.A(K)  
untuk dipertahankan dihadapan Sidang Ujian Terbuka  
Program Studi Doktor (S-3) Ilmu Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara**

**Oleh**

**FARHAT**

**NIM 088102005**

**PROGRAM STUDI DOKTOR (S-3) ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2015**

**PROMOTOR**

**Prof. dr. Ramsi Lutan, Sp.THT-KL(K)**

Guru Besar Tetap Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok

Bedah Kepala Leher

Fakultas Kedokteran

Universitas Sumatera Utara

Medan.

**KO-PROMOTOR**

**Prof. dr. Aznan Lelo, Ph.D, Sp.FK**

Guru Besar Tetap Departemen Farmakologi dan Terapeutik

Fakultas Kedokteran

Universitas Sumatera Utara

Medan

**KO-PROMOTOR**

**Prof. Dr. dr. R. Susworo, Sp.Rad (K) Onk.Rad**

Guru Besar Tetap Departemen Radioterapi

Fakultas Kedokteran

Universitas Indonesia

Jakarta

Judul Disertasi: EFEK PENGHAMBAT COX-2 SELEKTIF ATAU  
NON SELEKTIF PADA KEMORADIOTERAPI  
KONKUREN TERHADAP RESPON KLINIS DAN EKSPRESI  
IMMUNOHISTOKIMIA PADA KARSINOMA  
NASOFARING

Nama Mahasiswa : FARHAT  
NIM : 088102005  
Program Studi : Doktor (S-3) Ilmu Kedokteran

Menyetujui  
Komisi Pembimbing

**Prof. dr. Ramsi Lutan, Sp.THT-KL(K)**  
Promotor

**Prof. dr. Aznan Lelo, Ph.D, Sp.FK**  
Ko-Promotor

**Prof. Dr. dr. R. Susworo, Sp.Rad (K) Onk.Rad**  
Ko-Promotor

Sekretaris Program Studi (S-3)

Dekan

**Prof. Dr. dr. Delfitri Munir, Sp.THT-KL(K)**

**Prof. dr. Gontar A. Siregar, Sp.PD-KGEH**

**Lulus Tanggal : 8 Desember 2014**

## **PENGUJI DISERTASI**

Ketua : Prof. dr. Ramsi Lutan, Sp.THT-KL(K)

Anggota : Prof. dr. Aznan Lelo, Ph.D, Sp.FK  
Prof. Dr. dr. R. Susworo, Sp.Rad (K) Onk.Rad  
Prof. Dr. dr. Delfitri Munir, Sp.THT-KL(K)  
Prof. dr. Abdul Rasyid, Ph.D, Sp.Rad (K)  
dr. Marlinda Adham, Sp.THT-KL(K), Ph.D  
dr. Putri C. Eyanoer, MS. Epi. Ph.D

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH  
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Farhat  
NIM : 088102005  
Program Studi : Ilmu Kedokteran  
Jenis Karya : Disertasi

Demi mengembangkan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sumatera Utara **Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif** (*Non-Exclusive Royalty Free Right*) atas disertasi saya yang berjudul :

**EFEK PENGHAMBAT COX-2 SELEKTIF ATAU NON SELEKTIF  
PADA KEMORADIOTERAPI KONKUREN TERHADAP  
RESPON KLINIS DAN EKSPRESI IMMUNOHISTOKIMIA  
PADA KARSINOMA NASOFARING**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan), dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Universitas Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk database, merawat dan mempublikasikan disertasi saya tanpa meminta izin dari saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya perbuat dengan sebenarnya.

Dibuat di Medan  
Pada Tanggal 20 November 2014  
Yang menyatakan

Farhat

*Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan.  
Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan),  
kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain.  
Dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap.  
(Surat Al-Insyirah: 6-8)*

*Waktu adalah kado yang terbaik.  
Saat seseorang memberikan waktunya maka dia telah memberikan  
sebagian hidupnya yang tidak bisa diambil kembali*



## UCAPAN TERIMA KASIH

*Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*

*Bismillahirrahmanirrahim*

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang. Shalawat beserta salam atas junjungan kita nabi besar Muhammad SAW, keluarga dan sahabatnya. Hanya dengan segala rahmat dan karunia Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, sehingga akhirnya disertasi ini dapat selesai dengan judul :

**EFEK PENGHAMBAT COX-2 SELEKTIF ATAU NON SELEKTIF PADA KEMORADIOTERAPI KONKUREN TERHADAP RESPON KLINIS DAN EKSPRESI IMMUNOHISTOKIMIA PADA KARSINOMA NASOFARING.**

Dengan tulus hati saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

Rektor Universitas Sumatera Utara; Prof. Dr. dr. Syahril Pasaribu, DTM&H, M.Sc (CTM), Sp.A(K) atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan program pendidikan Doktor di Program Studi Doktor (S3) Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; Prof. dr. Gontar A. Siregar, Sp.PD-KGEH; atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Doktor (S3) Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Ketua Program Studi Doktor (S3) Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; Prof. dr. Chairuddin P. Lubis, DTM&H, Sp.A(K); dan Sekretaris Program Studi Doktor (S3) Ilmu Kedokteran; Prof. Dr. dr. Delfitri Munir, Sp.THT-KL(K); serta Dr. dr. Imam Budi Putra, Sp.KK yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan program pendidikan Doktor.

Prof. dr. Ramsi Lutan, Sp.THT-KL(K) atas kesediaannya sebagai promotor. Beliau telah banyak membantu dalam pengarahan dan memperdalam wawasan keilmuan khususnya penyakit kanker yang sedang saya teliti. Ditengah kesibukannya beliau selalu memberikan dorongan, bimbingan dan saran sampai selesainya disertasi ini. Dengan penuh perhatian dan kesabaran, beliau mendidik saya sejak menempuh pendidikan Dokter Spesialis THT-KL sampai Program Doktor sekarang ini. Jasa beliau khususnya tentang pengelolaan kanker di bidang THT-KL sangatlah besar.

Prof. dr. Aznan Lelo, Ph.D, Sp.FK atas kesediaannya sebagai Ko-Promotor I, yang dengan penuh kesabaran, kearifan dan perhatian telah mengarahkan dan memberi saran-saran sekaligus koreksi yang sangat berarti kepada saya dalam menyelesaikan disertasi. Beliau tidak henti-hentinya memberikan motivasi dan dorongan semangat sehingga disertasi ini dapat saya selesaikan.

Prof. Dr. dr. R. Susworo, Sp.Rad (K) Onk.Rad, atas kesediaannya sebagai Ko-Promotor II. Beliau dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, meluangkan waktu, membimbing dan

memberi saran yang sangat bermanfaat dalam pelaksanaan dan penyusunan disertasi ini.

Penguji dan staf pengajar di Program Studi Doktor (S-3) Ilmu Kedokteran : Prof. dr. Harun Rasyid Lubis, SpPD, KGH; dr. Adang Bachtiar, MPH, DSc; Prof. Dr. dr. Rozaimah Zain Hamid, MS, SpFK; dr. Yahwardiah Siregar, Ph.D; Prof. dr. Abdul Rasyid, Ph.D, Sp.Rad (K); Dr. dr. Roswita Juwita Sembiring, Sp.PK; dr. Marlinda Adham, Sp.THT-KL(K), Ph.D; dr. Putri C. Eyanoer, MS. Epi. Ph.D; Prof. Dr. Ir. Sumono, MS; Almarhum Prof. dr. Iskandar Z. Lubis, Sp.A(K), Drs. Sutarman, M.Sc, Ph.D; Dr. drs. Ridwan Siregar, M.Lib; Dr. dr. Arlinda Sari Wahyuni, MSc, saya mengucapkan terima kasih atas bimbingan, diskusi, serta membantu menyempurnakan, menguji dan menilai disertasi ini.

Ketua Komite Etik Penelitian Bidang Kesehatan FK USU Prof. dr. Sutomo Kasiman, Sp.PD, SpJP yang telah memberikan izin untuk dapat dilakukannya penelitian ini.

Prof. Dr. dr. Abd. Rachman Saragih, Sp.THT-KL(K), selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan Sumatera Utara, dr. Rizalina A. Asnir, Sp.THT-KL(K) selaku Ketua Divisi Onkologi THT-KL dan mantan Ketua Divisi Onkologi THT-KL, Almarhumah dr. Hafni, Sp.THT-KL(K), dan seluruh guru besar/sejawat di Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara yang telah memberikan dukungan yang sangat besar bagi saya dalam mengikuti pendidikan S3 ini.

Direktur Utama Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan, dr. Azwan Hakmi Lubis, Sp.A, M.Kes, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk melakukan penelitian di lingkungan RSUP. H. Adam Malik.

Kepada Ketua Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, dr. T. Ibnu Alferally, M.Ked(PA), Sp.PA; Ketua Departemen Radiologi FK USU, Prof. dr. Abdul Rasyid, Ph.D, Sp.Rad (K); Ketua Departemen Patologi Klinik, Prof. dr. Adi Kusuma Aman, Sp.PK(K); Kepala Instalasi Radioterapi, dr. Hj. Rosmita Ginting, Sp.Rad (K) Onk.Rad yang telah memberikan izin dan membantu saya dalam menggunakan peralatan serta melakukan penelitian sampai selesai.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya saya tujukan kepada semua guru-guru saya baik dalam pendidikan formal maupun nonformal dari mulai Sekolah Dasar hingga saya menyelesaikan pendidikan Doktoral di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Sembah sujud, hormat, doa, dan ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada orang tua saya tercinta, Ayahanda Almarhum Drs. H. Abdul Aziz dan ibunda Hj. Syarifah Farida yang telah mengasuh, membesarkan, mendidik, mengajar, dan membimbing saya sejak dari dalam kandungan, masa kanak-kanak hingga sekarang ini dengan penuh kasih sayang, dan kesabaran yang begitu tulus.

Kepada kedua mertua saya, Ir. H. Hasan Basri Daulay, MS dan dr. Hj. Farida Saad yang selalu memberi doa, semangat, dan telah memberikan tuntunan kepada saya dengan penuh ikhlas.

Ucapan cinta kasih yang tulus kepada istri saya dr. Elvita Rahmi Daulay, M.Ked(Rad), Sp.Rad (K)RI yang telah mendampingi saya dalam suka maupun duka mengisi kehidupan ini, atas segala pengertian, dukungan, kesabaran, dan kasih sayang yang telah diberikan selama ini. Semoga Allah SWT terus menerus mempererat hubungan batin kita. Kepada anak-anakku tercinta, Muhammad Haikal Farhat, Muhammad Fauzi Farhat, Muhammad Fauzan Farhat, dan Muhammad Hafiz Farhat, ayah mengucapkan terima kasih atas segala kasih sayang, perhatian, dan kesabaran, serta dukungannya selama ayah menempuh pendidikan ini.

Kepada saudara-saudara saya; Ali Akbar, ST; drg. Triana Safitri; Fairuz, SE; Imelda Andi Julia, Amd; Vera Mustara, Amd; serta ipar saya; Emma Ervina, S.Kom; Taufiq Bin Nur, ST, M.Eng.Sc; dr. M. Ikram AY, Sp.OG; Suhaimi Lubis, SE; Rio Tanjung, SE; M. Iqbal Daulay, ST, saya ucapkan terima kasih atas dukungan semangat dan doa selama ini.

Terima kasih kepada Abdillah, SE, Ak, MBA; Said Abdullah, SE; Prof. Dr. Hj. Djanius Djamin, SH, MS; Prof. dr. Guslihan D Tjipta, Sp.A(K); dr. Syah Mirsya Warli, Sp.U; dr. Zaimah Z Thala, Sp.GK; dr. M. Rusda, M.Ked(OG), Sp.OG(K); dr. Zainuddin Amir, M.Ked(Paru), Sp.P(K); dr. Halomoan Hutagalung; dr. Murniati Manik, M.Sc, Sp.KK, Sp.GK; dr. Syahrial R. Anas, MHA; Dr. dr. Henri Salim, M.Ked (OG), Sp.OG(K); Bayu Fadhlán, SE; dr. Jessy Chrestella, M.Ked(PA), Sp.PA; dr. Lidya

Imelda Laksmi, M.Ked(PA), Sp.PA; dr. Betty M.Ked(PA), Sp.PA; Nafiah, M.Si dan semua yang telah memberi dukungan serta semangat yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.

Terima kasih kepada dr. Sadri Yulius; dr. Izry Naomi Tobing; dr. Merza Maulana Muzakkir, M.Ked(ORL-HNS), Sp.THT-KL; dr. Dewi Puspita Sari, M.Ked(ORL-HNS), Sp.THT-KL; dr. Nova Rahma Nasution, M.Ked(ORL-HNS), Sp.THT-KL; dr. Firman Nurdiansyah, M.Ked(ORL-HNS), Sp.THT-KL; dr. Sujahn Anto Pardede, M.Ked(ORL-HNS), Sp.THT-KL; dr. Farrel; dr. Flora Armanti, M.Ked(ORL-HNS); atas bantuan dan kerja- samanya selama penelitian ini dilakukan. Semoga Allah SWT memberi balasan yang berlipat ganda.

Akhirnya ucapan terima kasih saya sampaikan kepada handai taulan, keluarga dan semua pihak yang telah membantu saya dengan ikhlas dan memberi semangat dalam menyelesaikan disertasi ini. Semoga Allah SWT membalas budi baik yang diberikan dengan berlimpah. Amin, amin ya Rabbal Alamin.

Medan, Desember 2014

Farhat

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

1. Nama : dr. Farhat, M.Ked (ORL-HNS), Sp.THT-KL(K)
2. Tempat/Tanggal lahir : Medan / 16 Maret 1970
3. NIP/ Karpeg : 19700316 200212 1 002
4. Jabatan Dosen : Staf Pengajar Departemen THT-KL FK USU
5. Agama : Islam
6. Alamat Rumah : Jalan Bunga Tanjung XI No. 45 A, Pasar 6  
Tanjung Sari, Medan
7. Tlp. Rumah / HP : 08126556810
8. Nama Bapak : Almarhum Drs. H. Abdul Aziz
9. Nama Ibu : Hj. Syarifah Farida
10. Nama Istri : dr. Elvita Rahmi Daulay, M.Ked(Rad),  
Sp.Rad (K)RI
11. Nama Anak I : Muhammad Haikal Farhat
12. Nama Anak II : Muhammad Fauzi Farhat
13. Nama Anak III : Muhammad Fauzan Farhat
14. Nama Anak IV : Muhammad Hafiz Farhat

### B. Riwayat Pendidikan

1. SD Bina Tama Jakarta : Lulus 1983
2. SMP Negeri 1 Medan : Lulus 1986
3. SMA Negeri 1 Medan : Lulus 1989
4. FK USU Sarjana Kedokteran (S-1) : Lulus 1995
5. FK USU Pendidikan Profesi Dokter : Lulus 1997
6. FK USU Spesialis Ilmu Kesehatan THT-KL (Sp-I) : Lulus 2005
7. Dokter Spesialis Konsultan Onkologi THT-KL (Sp-II) : Lulus 2011
8. Magister Kedokteran Klinik pada FK USU (S-2) : Lulus 2012

### **C. Riwayat Pekerjaan.**

1. Kepala Puskesmas Meureudu, Kec. Meureudu, Kab. Pidie, Nanggroe Aceh Darussalam, 1998 – 2001
2. Tenaga Medis Honor Non Pegawai Negeri Sipil di RSUD Dr. Pirngadi Medan, 2002
3. Staf Pengajar FK USU pada Departemen THT-KL, 2003 – sekarang
4. Koordinator Bidang Penelitian Pengurus Tim Kanker RSUP. H Adam Malik Medan, 2007
5. Sekretaris SMF THT-KL RSUP H. Adam Malik Medan, 2007
6. Trainer Personalia Medical Education Unit (MEU) FK USU, 2007
7. Staf Ahli Dekan Program Pendidikan Dokter Spesialis FK USU, 2008 - sekarang
8. Koordinator Program Pendidikan Profesi Dokter Departemen THT-KL FK USU, 2008
9. Staf Pengajar FK USU di Allianze University College of Medical Sciences Malaysia bidang THT-KL, 2008
10. Tim Pembimbing Penelitian di Departemen THT-KL FK USU, 2008 – sekarang
11. Anggota Komite Farmasi dan Therapi RSUP. H Adam Malik Medan Medan, 2008
12. Ketua SMF Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher RSUD Permata Bunda Medan, 2008
13. Reviewer pada Program Hibah Kompetisi Peningkatan Kualitas Pendidikan Dokter (PHK-PKPD) Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan Nasional, 2009 – sekarang
14. Sekretaris Pembentukan Panitia Pembuatan Buku Panduan Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Fakultas Kedokteran USU, 2009
15. Personalia Kegiatan Fellowship dengan Singapura di Fakultas Kedokteran USU, 2010
16. Ketua Manajemen dan Administrasi Pendidikan Kelompok Kerja Akreditasi Rumah Sakit Pendidikan Utama RSUP H. Adam Malik Medan, 2010



17. Sekretaris Pengurus Badan Koordinasi Pendidikan RSUP H. Adam Malik – FK USU Medan, 2010
18. Anggota Tim Pengembangan Kerjasama dan Hubungan Internasional Fakultas Kedokteran USU, 2010
19. Staf Perencanaan Tim Koordinasi Research FK USU-The Bernhard Nocht Institute Germany 2010
20. Anggota Tim Pengendalian Resisten Antimikroba RSUP. H. Adam Malik, 2010
21. Anggota GKM Magister Kedokteran Klinik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran USU, 2011

#### **D. Organisasi.**

1. Sekretaris Bidang pada Yayasan Kanker Indonesia Sumatera Utara, 2006 - 2011
2. Sekretaris Umum Perhimpunan Onkologi Indonesia Cabang Medan, 2008 -2010
3. Sekretaris Umum pada PERHATI-KL Cabang SUMUT 2010 - 2013
4. Sekretaris I Pengurus Komite Penanggulangan Gangguan Pendengaran dan Ketulian (PGPKT) SUMUT, 2010 - 2015
5. Anggota Tim Pengembangan Kerjasama dan Hubungan Internasional Fakultas Kedokteran USU, 2010 – sekarang
6. Sekretaris Kemitraan dan Hubungan Luar Negeri IDI Cabang Medan, 2010 – 2013
7. Ketua PERHATI-KL Cabang Sumatera Utara, 2014 – Sekarang

#### **E. Pembicara / Poster**

- Obstruksi Saluran Nafas Atas pada Sindroma Guillain Barre, KONAS PERHATI-KL/INDO-HNS XIII, 2003
- Karsinoma Kistik Adenoid pada Sinonasal : Satu Laporan Kasus, KONAS PERHATI-KL/INDO-HNS XIV, 2007

- Palatoplasti di Departemen THT Bedah Kepala Leher FK USU / RSUP. H. Adam Malik Medan tahun 1996-2006, KONAS PERHATI-KL/INDO-HNS XIV, 2007
- Rekonstruksi Hidung pada Penderita Sumbing Bibir Unilateral, KONAS PERHATI-KL/INDO-HNS XIV, 2007
- Rekonstruksi Hidung pada Penderita Basalioma di Daerah Dorsum dan Tip Nasi, KONAS PERHATI-KL/INDO-HNS XIV, 2007
- Cyclooxygenase-2 (COX-2) pada Karsinoma Nasofaring, 2<sup>nd</sup> ENT Head and Neck Surgery Conference and 3<sup>rd</sup> Annual Otolology Meeting, 2008
- Update in Solid Cancer Management, Rapat Organisasi Perhimpunan Onkologi Indonesia Cabang Medan, 2009
- Penatalaksanaan Basalioma pada Tip dan Ala Nasi Sinistra Disertai Flap Nasolabial, KONAS PERHATI-KL/INDO-HNS XV, 2010
- Penatalaksanaan Granuloma pada Orofaring, KONAS PERHATI-KL/INDO-HNS XV, 2010
- Squamous Cell Carcinoma of the External Auditory Canal : A Case Report, Combined the 5<sup>th</sup> Otolology Annual Scientific Meeting (PITO 5) & The 3<sup>rd</sup> Asean Academy of Neurotology & Audiology (AANO-3) Congress, 2010

**F. Pendidikan Tambahan (Simposium, Workshop, Training, Lokakarya, Seminar)**

**F1. Nasional**

- Simposium Selangkah Menuju Terapi Ideal Hypertensi. Medan, 1997
- Simposium Hubungan Dislipidemia Dengan Penyakit Jantung Koroner. Medan, 1997
- Simposium Pendarahan Ulang Varises Esofagus Paska Injeksi Skleroterapi Dengan/Tanpa Pemakaian Sandostatin. Medan, 1997
- Allergy in a Changing World. Medan, 2005
- 1 st Farmakologi Update. Medan, 2005
- The 11<sup>th</sup> Asean ORL Head and Neck Surgery Congress : Course & Workshop Head and Neck Surgery. Jakarta, 2005

- Seminar TB Day " Perang Melawan TB", Medan, 2006
- Seminar Ilmiah " Flu Burung dan Tantangannya", Medan 2006
- Symposium and Workshop Management of Dysphagia, Snoring and Sleep Apnoe. Medan, 2006
- Seminar Sehari " Deteksi Dini Kanker Payudara dan Penatalaksanaan Muslidisiplin. Medan, 2006
- Kursus - Demo Rinotomi Lateral - Maksilektomi dan Septorinoplasti. Malang, 2006
- Simposium Thyroid Up Date " Current Diagnostic and Treatment of Thyroid Disease". Medan, 2006
- Pelatihan Onkologi THT. Jakarta, 2006
- 1<sup>st</sup> ENT Head & Neck Conference. Jakarta, 2006
- The 18<sup>th</sup> Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS). Jakarta, 2006
- Workshop Implementasi Sistem Manajemen Mutu USU untuk Gugus Jaminan Mutu (GJM) dan Gugus Kendali Mutu (GKM) USU. Medan, 2007
- Kursus/Workshop Allergy Immunology. Surabaya, 2007
- Kursus/Workshop Maxillofacial Fractures. Surabaya, 2007
- Kongres Nasional XIV Perhati-KL. Surabaya, 2007
- Kursus/Workshop Head & Neck : Thyroid & Parotid. Surabaya, 2007
- Demo FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery). Medan, 2007
- Advanced Workshop on Auditory Evoked Potentials and Otoacoustic Emissions. Medan, 2007
- Pertemuan Ilmiah Tahunan Otologi – 2. Medan, 2007
- 2<sup>nd</sup> ENT Head and Neck Surgery Conference. Jakarta, 2007
- On Vi<sup>th</sup> Tutor Training for Staf. Medan, 2007
- 2<sup>nd</sup> ENT Head & Neck Surgery and Oncology Training. Jakarta, 2007
- Aplikasi MIRSA Sistem Informasi Rumah Sakit Terpadu. Medan, 2008
- Penatalaksanaan Terkini Rinitis Alergi. Lhokseumawe, 2008
- Simposium & Workshop Basic Soft Tissue Surgery. Medan, 2008

- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Sumatera Utara. Medan, 2008
- 4<sup>th</sup> Septorhinoplasty Course & Workshop : Mastering in Septorhinoplasty. Jakarta, 2008
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kota Padang Sidempuan. Padang Sidempuan, 2008
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kabupaten Tapanuli Selatan. Tapsel, 2008
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kabupaten Nias dan Nias Selatan. Nias, 2008
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kabupaten Deli Serdang dan Sedang Bedagai. Lubuk Pakam, 2008
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kota Tebing Tinggi. Tebing Tinggi, 2008
- 3<sup>rd</sup> ENT Head & Neck Surgery and Oncology Training. Surabaya, 2008
- Pertemuan Ilmiah Tahunan VII Perhati-KL. Bandung, 2008
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kabupaten Labuhan Batu. Labuhan Batu, 2008
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kabupaten Karo, Dairi dan Pakpak. Karo, 2008
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kabupaten Langkat. Langkat, 2008
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kota Binjai. Binjai, 2009
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kabupaten Simalungun. Simalungun, 2009
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kabupaten Batu Bara dan Asahan. Batu Bara, 2009
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kota Pematang Siantar Pematang. Siantar, 2009
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kabupaten Tobasa, Humbahas, Taput dan Samosir. Tobasa, 2009

- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kabupaten Mandailing Natal, Padang Lawas dan Padang Lawas Utara. Madina, 2009
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kabupaten Tapanuli Tengah, Tapteng 2009
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kota Sibolga Sibolga 2009
- Simposium Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Kota Tanjung Balai. Tanjung Balai, 2009
- Upaya Deteksi Dini Karsinoma Nasofaring di Sumatera Utara. Medan, 2009
- Workshop Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan. Medan, 2009
- Seminar Advances in Breast Cancer. Medan, 2009
- Airway Instructional Course. Jakarta, 2009
- 2<sup>th</sup> Asian Pediatric Ear Nose Throat Meeting. Jakarta, 2009
- GERD & LPR : The Correlation Instructional Course and 2<sup>nd</sup> Asian Pediatric ENT Meeting. Jakarta, 2009
- The 4<sup>th</sup> ENT Head & Neck Surgery and Oncology Training. Jakarta-Bandung, 2009
- Indonesian College ORL-HNS – Indonesian ORL-HNS Society. Jakarta, 2009
- Simposium Nasional & Workshop Alergi – Imunologi "Recent Up Date in Management of Allergic Disease". Parapat, 2009
- Update in Solid Cancer Management. Medan, 2009
- Symposium Update in Solid Cancer Manajement dan Rapat Organisasi POI Medan. Medan, 2009
- Pelatihan Dokter Spesialis Sebagai Clinical Teacher Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis di Rumah Sakit Pendidikan. Palembang, 2009
- Temu Ilmiah 2 Hari. Medan, 2009
- Kursus Biologi Molekuler & Imunologi. Yogyakarta, 2009
- Peserta Mukhtamar, Diskusi Panel & Lunch Symposia. Palembang, 2009

- Pertemuan Ilmiah Tahunan Otologi (PITO) 4. Palembang, 2009
- 2<sup>nd</sup> Head and Neck Oncology Workshop Bandung ORL-HNS Week. Bandung, 2009
- Pertemuan Nasional V Jaringan Bioetika dan Humaniora Kesehatan Indonesia (JBHKI). Medan, 2009
- Workshop Nasional III Pendidikan Bioetika dan Medikolegal, Medan 2009
- Plenary Session : "Medicine in Globalization : What Can We Do?" dan Simposium : Diabetes Mellitus update for GP" dalam rangkaian Muscab IV IDI Cabang Medan dan Pertemuan Ilmiah Dokter di Era Globalisasi Ancaman atau Peluang. Medan, 2010
- Update in Management of Sinonasal and Laryngeal Cancer. Surabaya, 2010
- Workshop Hearing Impairment (Audiology). Medan, 2010
- Workshop Temporal Bone Dissection Course. Medan, 2010
- Vestibular Assessment. Medan, 2010
- Symposium on Present and Future of Middle Ear Diseases and Hearing Impairments. Medan, 2010
- Lokakarya Gugus Jaminan Mutu (GJM) dan Gugus Kendali Mutu (GKM). Medan, 2010
- Kongres Nasional PERHATI-KL XV. Makassar, 2010
- Combined the 5<sup>th</sup> Otology Annual Scientific Meeting (PITO 5) & The 3<sup>rd</sup> Asean Academy of Neurotology & Audiology (AANO-3) Congress. Yogyakarta, 2010
- Training of Trainer (TOT) on Procedural and Surgical Skill Teaching. Jakarta, 2010
- Refreshing Course on Research Design. Medan, 2011
- Simposium " Multi Lamelar Emulsion (MLE) Moisturizer, the New Platform Technology for Skin Barrier Function. Medan, 2011
- 7<sup>th</sup> Jakarta International FESS Course-Workshop. Indonesia Rhinology Conference 2011. Jakarta, 2011
- Workshop Kemoterapi Kanker Nasofaring. Surabaya, 2011

- Indonesian Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Society 3rd ORL Head And Neck Oncology Conference Update Management of Head and Neck Cancer. Surabaya, 2011
- Penanganan Paliatif pada Kanker. Medan, 2011
- 5th Internasional Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma. Malaysia, 2011
- Rhinology Symposium & Medan Fess 2011. Medan, 2011
- Lokakarya Nasional Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Asosiasi Institusi Pendidikan Kedokteran Indonesia (AIPKI). Bandung, 2011
- Pertemuan Ilmiah Tahunan Otologi (PITO-6). Bukittinggi, 2011
- Continuing Medical Education : Rhinitis Alergika”. Medan, 2011
- Simulative Training on Basic Suturing Techniques (BST). Jakarta, 2011
- Tinnitus Update Medan 2012. Medan, 2012
- Pertemuan Ilmiah Nasional VIII PERHATI-KL Manado 2012 "The Multidisciplinary Approaches in Update ENT Head & Neck Surgery Management". Manado, 2012
- Current Concept in Head & Neck Surgery and Oncology, Jakarta 2012
- Symposium Update on Diagnosis & Mangement of Common Clinical Problems. Medan, 2012
- Rhinology Update Symposium. Medan, 2012
- Pertemuan Nasional I Penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring di Indonesia. Batu, 2013
- Seminar Ilmiah Sehari (SIS) : Holistic Knowledge and Up-to-date Science Demand to be a Professional Dentist. Medan, 2013
- Studi Kasus Longitudinal/Joint Conference. Medan, 2013
- Training of Trainer Basic Surgical Skill. Jakarta 2014

## **F2. Internasional**

- 24<sup>th</sup> Temporal Bone Dissection Course. Kuala Lumpur, 2005
- Inaugural KL Head and Neck Course with Live Surgery. Kuala Lumpur, 2007

- 4<sup>th</sup> World Congress of International Federation of Head and Neck Oncologic Societies. Seoul-Korea, 2010
- The Chinese University of Hong Kong ENT Conference 2011 Advances in Facial Plastic Surgery and Rhinology. Hongkong, 2011
- 6th International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma. Istanbul, 2013



## **HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini, dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini adalah hasil karya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

**FARHAT**

**NIM 088102005**

## RINGKASAN

Angiogenesis merupakan suatu persyaratan untuk pertumbuhan dan metastasis tumor. Neovaskularisasi memberikan bukan hanya sebagai jalur untuk suplai nutrisi, namun juga merupakan saluran sel tumor untuk masuk ke sirkulasi, oleh karena pembuluh darah yang baru berproliferasi memiliki membran basal yang lebih mudah dimasuki oleh sel tumor dibandingkan dengan pembuluh darah matur.

Kontrol angiogenesis tumor tergantung pada keseimbangan sejumlah aktivator (faktor angiogenik) dan inhibitor (faktor antiangiogenik) yang disekresikan oleh sel tumor dan sel yang menginfiltrasi *host* seperti makrofag dan fibroblast. Selama perkembangan tumor, perubahan lingkungan dan genetik merangsang perubahan angiogenik, baik oleh faktor angiogenik maupun oleh inhibitor angiogenik.

Prostaglandin (PG) G/H endoperoxydase synthase, yang dikenal sebagai cyclooxygenase (COX), merupakan enzim utama dalam proses sintesa prostanoid (PG dan tromboksan). Terdapat 2 bentuk isoform COX, COX-1 merupakan bentuk menetap dan COX-2 merupakan bentuk yang dapat terinduksi. COX-2 merupakan sebuah *inducible enzyme* yang ekspresinya diatur oleh NF- $\kappa$ B. COX-2 sebagai salah satu isoform hasil dari sintesa prostaglandin H terlibat dalam pertumbuhan dan perkembangan pada berbagai macam proses keganasan. Selain perannya dalam karsinogenesis, peningkatan ekspresi COX-2 juga dihubungkan dengan perkembangan kanker pada manusia. Sel tumor serta komponen seluler stroma tumor (seperti infiltrasi makrofag, limfosit,

fibroblas dan sel endotel) menghasilkan COX-2, yang akan meningkatkan produksi beberapa macam prostaglandin, terutama PGE<sub>2</sub>. Peningkatan ekspresi COX-2 telah dilaporkan pada berbagai jenis kanker pada manusia, termasuk sedikitnya 80% dari kanker payudara, kolon, esofagus, hati, paru, pankreas, prostat, serviks serta kepala dan leher. Terdapat berbagai bukti sebagai bahan pertimbangan bahwa COX-2 berperan dalam proses karsinogenesis dan pertumbuhan tumor. Ekspresi seluler COX-2 meningkat di atas normal pada stadium awal karsinogenesis dan melalui perkembangan tumor dan pertumbuhan invasif tumor. PG yang berasal dari COX-2 berperan dalam karsinogenesis, inflamasi, supresi respon imun, inhibisi apoptosis, angiogenesis, invasi sel tumor dan metastasis.

Non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAID) merupakan penghambat enzim cyclooxygenase, yang mengkatalisir metabolisme asam arakhidonat menjadi prostaglandin, prostasiklin dan tromboxan. Isoform cyclooxygenase-1 terekspresi secara tetap dalam jaringan yang berperan dalam berbagai fungsi fisiologis seperti sitoproteksi mukosa lambung dan regulasi agregasi platelet.

Penelitian ini dilakukan dengan desain *randomized double blind clinical trial* selama kurun waktu Januari 2011 sampai dengan Maret 2013. Sebanyak 25 subyek penderita KNF berpartisipasi penelitian ini. Penderita KNF paling banyak ditemukan pada laki-laki (76,00%), kelompok umur 41-60 tahun (60,00%) dan tipe histopatologi *squamous cell carcinoma* (60,00%). Penurunan jumlah subyek dengan keluhan benjolan di leher

paling banyak ditemukan sesudah kemoradioterapi konkuren pada kelompok etoricoxib (25,00%). Pada keluhan telinga berdengung, penurunan jumlah subyek sesudah kemoradioterapi konkuren paling banyak ditemukan pada kelompok etoricoxib (80,00%). Penurunan jumlah subyek dengan keluhan hidung tersumbat dan nyeri kepala sesudah kemoradioterapi konkuren paling banyak ditemukan pada kelompok etoricoxib (100,00%). Pada keluhan penglihatan ganda, penurunan jumlah subyek sesudah kemoradioterapi konkuren pada kelompok etoricoxib sama dengan kelompok plasebo yaitu masing-masing sebanyak 100,00%.

Ada perbedaan bermakna pada *Karnofsky Performance Status Scale* ditemukan pada kelompok dengan perlakuan etoricoxib ( $p=0,025$ ). Ada hubungan yang bermakna terhadap ukuran tumor primer sebelum dan sesudah kemoradioterapi pada kelompok etoricoxib ( $p=0,026$ ). Demikian juga dengan ukuran kelenjar getah bening dan stadium klinis pada semua kelompok intervensi ( $p<0,05$ ). Sedangkan untuk imunohistokimia ditemukan hubungan yang bermakna ekspresi p38MAPK dan MMP-9 ( $p<0,05$ ) sebelum dan sesudah kemoradioterapi konkuren pada kelompok etoricoxib.

## SUMMARY

Angiogenesis is a precondition on tumors to grow and metastasis rapidly. Neovascularization, not only provide supply of nutrients, it also provide pathways for tumor cells to get into the circulation. Proliferated basal membrane of blood vessels is prone to tumor cells infiltration compared with mature blood vessels.

Control of tumor angiogenesis depends on activator (angiogenic factors) and inhibitors (antiangiogenic factors) secreted by tumor cells and infiltrating host cells such as macrophages and fibroblasts. During tumor development, environmental and genetic changes stimulate angiogenic changes, either through angiogenic or antiangiogenic factors.

Prostaglandins (PG) G/H synthase endoperoxidase, known as cyclooxygenase (COX), is a major enzyme in the synthesis of prostanoid (PG and thromboxane). There are two forms of COX isoforms. COX-1, the constitutive form and COX-2 the inducible form. COX-2 is an inducible enzyme which expression is regulated by NF- $\kappa$ B. COX-2 is one of the isoforms from the production of prostaglandin H synthesis involved in the growth and development of various stages of malignancy. In addition to its role in carcinogenesis, increased expression of COX-2 is also associated with the development of cancer in humans. Tumor cells and cellular components of the tumor stroma (such as infiltration of macrophages, lymphocytes, fibroblasts and endothelial cells) produce COX-2, which will increase the production of several kinds of prostaglandins, particularly

PGE<sub>2</sub>. Increased expression of COX-2 has been reported in various types of human cancers, including at least 80% of breast, colon, esophagus, liver, lung, pancreas, prostate, uterine cervix and head and neck cancers. There is a variety of evidence for consideration that COX-2 plays a role in the process of carcinogenesis and tumor growth. Cellular expression of COX-2 is increase above normal in the early stages of carcinogenesis and tumor development and growth through the invasive tumor. PG derived from COX-2 plays a role in carcinogenesis, inflammation, immune response suppression, inhibition of apoptosis, angiogenesis, tumor cell invasion and metastasis.

Non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAID) are inhibitors of cyclooxygenase enzyme, which catalize arachidonat acid metabolism into prostaglandins, prostacyclin and tromboxan. Isoforms of cyclooxygenase-1 are expressed regularly in tissues that play roles in various physiological functions such as cytoprotection of gastric mucous and regulation of platelet aggregation.

This study is a randomized double-blind clinical trials performed in the period of January 2011 to March 2013. A total of 25 NPC patients participated in this study. NPC (nasopharyngeal cancer) are commonly found in men (76.00%) and in the age group of 41-60 years (60.00%) with most common histopathological type of squamous cell carcinoma (60.00%). A decrease in number of subjects with complain of lumps on the neck after concurrent chemoradiotherapy, is most commonly found in the etoricoxib group (25.00%). Reducing number of subjects that complained

of tinnitus after concurrent chemoradiotherapy is most commonly found in the etoricoxib group (80.00%), while subjects with nasal congestion and headache that relieved after concurrent chemoradiotherapy is most commonly found in the etoricoxib group (100.00%). A decrease in number of subjects with double vision after concurrent chemoradiotherapy is 100.00% both in etoricoxib and placebo group.

There is a significant difference in Karnofsky Performance Status (KPS) scale found in the etoricoxib group ( $p=0.025$ ). A correlation of the size of primary tumor is noted before and after chemoradiotherapy in etoricoxib group ( $p=0.026$ ). Likewise, the size of the lymph nodes and clinical stage showed significant correlation in all intervention groups ( $p<0.05$ ). Immunohistochemically, a correlation of p38MAPK and MMP-9 expression ( $p<0.05$ ) before and after concurrent chemoradiotherapy in etoricoxib group is seen.

# EFEK PENGHAMBAT COX-2 SELEKTIF ATAU NON SELEKTIF PADA KEMORADIOTERAPI KONKUREN TERHADAP RESPON KLINIS DAN EKSPRESI IMMUNOHISTOKIMIA PADA KARSINOMA NASOFARING

## ABSTRAK

**Latar belakang :** Karsinoma nasofaring (KNF) adalah suatu karsinoma sel skuamosa yang berasal dari sel epitel nasofaring. Diperkirakan ada 10.000 kasus baru KNF pertahun di Indonesia. Di Indonesia KNF menduduki urutan pertama pada keganasan di daerah kepala dan leher serta termasuk urutan kelima pada tumor ganas di seluruh tubuh. Kendala yang dihadapi dalam penanganan KNF adalah sebagian besar penderita datang pada stadium lanjut (stadium III dan IV), bahkan sebagian lagi datang dengan keadaan umum yang jelek. Radioterapi merupakan pengobatan terpilih dalam penatalaksanaan KNF. Ekspresi seluler COX-2 meningkat di atas normal pada stadium awal karsinogenesis dan melalui perkembangan tumor dan pertumbuhan invasif tumor, karsinogenesis, inflamasi, supresi respon imun, inhibisi apoptosis, angiogenesis, invasi sel tumor dan metastasis. Induksi COX-2 atau overekspresinya berhubungan dengan peningkatan produksi prostaglandin, termasuk prostaglandin E2 (PGE2). PGE2 dapat mempengaruhi p38MAPK, EGFR, MMP-9, NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  dan PPAR  $\gamma$ . Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian penghambat COX-2 terhadap penderita tumor memberikan hasil yang positif melalui efek kemopreventif dan *radiosensitizer*. Pemberian penghambat COX-2 diharapkan akan meningkatkan efek terapi standar dengan cara kemopreventif dan radiosensitisasi serta mengurangi progresivitas KNF.

**Metode :** Desain penelitian ini adalah *randomized double blind clinical trial*. Dalam penelitian ini akan dilihat efek penghambat COX-2 selektif etoricoxib atau non selektif piroxicam pada kemoradioterapi konkuren terhadap respon klinis dan ekspresi immunohistokimia pada KNF. Subyek dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan yaitu kelompok etoricoxib 60 mg, piroxicam 20 mg dan plasebo yang berisi amyllum 60 mg. Tiap kelompok diberikan 1 kali sehari per oral selama 7 minggu.

**Hasil :** Sebanyak 25 subyek KNF diperiksa untuk melihat efek penghambat COX-2 selektif atau non selektif pada kemoradioterapi konkuren terhadap respon klinis dan ekspresi immunohistokimia pada karsinoma nasofaring. Penderita KNF paling banyak ditemukan pada laki-laki (76,0%), kelompok umur 41-60 tahun (60,00%) dan tipe histopatologi *squamous cell carcinoma* (60,0%). Penurunan jumlah subyek dengan keluhan benjolan di leher paling banyak ditemukan sesudah kemoradioterapi konkuren pada kelompok etoricoxib (25,00%). Pada



keluhan telinga berdengung, penurunan jumlah subyek sesudah kemoradioterapi konkuren paling banyak ditemukan pada kelompok etoricoxib (80,00%). Penurunan jumlah subyek dengan keluhan hidung tersumbat dan nyeri kepala sesudah kemoradioterapi konkuren paling banyak ditemukan pada kelompok etoricoxib (100,00%). Pada keluhan penglihatan ganda, penurunan jumlah subyek sesudah kemoradioterapi konkuren pada kelompok etoricoxib sama dengan kelompok plasebo yaitu masing-masing sebanyak 100,00%. Uji statistik nonparametrik pada *Karnofsky Performance Status Scale* menunjukkan perbedaan bermakna hanya ditemukan pada kelompok dengan perlakuan etoricoxib ( $p=0,025$ ), sementara pada kelompok perlakuan plasebo dan piroxicam tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna ( $p=0,180$  dan  $p=0,317$ ). Dengan menggunakan uji nonparametrik ditemukan hubungan yang bermakna terhadap ukuran tumor primer sebelum dan sesudah kemoradioterapi dalam kelompok etoricoxib ( $p=0,026$ ). Demikian juga dengan ukuran kelenjar getah bening dan stadium klinis pada semua kelompok intervensi ( $p<0,05$ ). Sedangkan untuk imunohistokimia ditemukan hubungan yang bermakna ekspresi p38MAPK dan MMP-9 ( $p<0,05$ ) dalam kelompok etoricoxib sebelum dan sesudah kemoradioterapi konkuren.

**Kesimpulan** : Dijumpai hubungan yang bermakna pada penggunaan penghambat COX-2 selektif etoricoxib dengan ukuran tumor primer, ukuran kelenjar getah bening dan stadium klinis, dan *Karnofsky Performance Status Scale*. Sedangkan dengan penghambat COX-2 non selektif piroxicam dan plasebo hanya menunjukkan hubungan yang bermakna pada ukuran kelenjar getah bening dan stadium klinis ( $p<0,05$ ) dan tidak ditemukan hubungan yang bermakna pada ukuran tumor primer ( $p>0,05$ ). Pada pemberian kemoradioterapi konkuren dengan penambahan etoricoxib dijumpai penurunan yang bermakna pada dua ekspresi imunohistokimia (p38MAPK dan MMP-9) dengan  $p<0,05$ .

**Kata kunci** : KNF, penghambat COX-2, *Karnofsky Performance Status Scale*, imunohistokimia, kemoradioterapi konkuren

# **EFFECTS OF COX-2 SELECTIVE INHIBITORS OR NON-SELECTIVE IN CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY RESPONSE AGAINST CLINICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA**

## **ABSTRACT**

**Background:** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a squamous cell carcinomas derived from epithelial cells of the nasopharynx. It is estimated that there are 10,000 new NPC cases per year in Indonesia. In Indonesia NPC is a first rank malignancy of the head and neck, and also including five top malignancy of human body. Obstacles encountered in NPC treatment are that most patients seek for medical advice at advanced stage (stage III and IV), and even some came with poor condition. Radiotherapy is the treatment of choice in management of NPC. Cellular expression of COX-2 is increase above normal level in the early stages of carcinogenesis and tumor development and growth through invasive tumors, carcinogenesis, inflammation, immune response suppression, inhibition of apoptosis, angiogenesis, tumor cell invasion and metastases. Induction of COX-2 or overexpression is associated with increase production of prostaglandins, including prostaglandin E2 (PGE2). PGE2 affect p38MAPK, EGFR, MMP-9, NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  and PPAR  $\gamma$ . Several studies have shown that administration of COX-2 inhibitors in patients with tumors gives positive results through chemopreventive and radiosensitizing effects. Administration of COX-2 inhibitor is expected to enhance the effects of standard therapy by chemopreventive and radiosensitizing effects and reduce the progression of NPC.

**Method:** This study is a randomized double-blind clinical trial. It showed the effect of COX-2 selective inhibitor, etoricoxib, and nonselective, piroxicam, on concurrent chemoradiotherapy through clinical response and immunohistochemical expression in NPC. The subjects consist of 3 treatment groups: etoricoxib 60 mg, piroxicam 20 mg and placebo containing amylum 60 mg. Each group was given a dose of one tablet per day for 7 weeks.

**Results:** A total of NPC 25 subjects were monitored to see the effects of COX-2 selective or non-selective in concurrent chemoradiotherapy for clinical response and immunohistochemical expression in nasopharyngeal carcinoma. NPC patients are commonly found in men (76.00%) and in age of group 41-60 years (60.00%) with most common histopathological type of squamous cell carcinoma (60.00%). A decrease in number of subjects with complaint of lumps on the neck after concurrent chemoradiotherapy, is most commonly found in the etoricoxib group (25.00%). In complain of ringing ears, a decrease in number of subjects after concurrent

chemoradiotherapy is most commonly found in the etoricoxib group (80.00%). A decrease in number of subjects with nasal congestion and headache after concurrent chemoradiotherapy is most commonly found in the etoricoxib group (100.00%). In complain of double vision, a decrease in number of subjects after concurrent chemoradiotherapy is 100.00% both in etoricoxib and placebo group. Nonparametric statistical tests on the Karnofsky Performance Status Scale showed significant differences in the etoricoxib group ( $p = 0.025$ ), while placebo and piroxicam group did not reveal any significant difference ( $p=0.180$  and  $p=0.317$ ). By using a nonparametric test, a significant correlation in size of the primary tumor before and after chemoradiotherapy in etoricoxib group ( $p=0.026$ ) is noted. Likewise, size of the lymph nodes and clinical stage showed correlation in all intervention groups ( $p<0.05$ ). Immunohistochemically, correlation of p38MAPK and MMP-9 expression ( $p<0.05$ ) before and after concurrent chemoradiotherapy in the etoricoxib group is seen.

**Conclusion:** The use of COX-2 selective inhibitor, etoricoxib, showed a statistically significant correlation to the changes of primary tumor and lymph node size, clinical stage and Karnofsky Performance Status Scale. While COX-2 non selective, piroxicam, and placebo showed correlation only in the changes of lymph nodes size and clinical stage ( $p<0.05$ ). No significant correlation is found in the size of primary tumor ( $p>0.05$ ). Administration of additional etoricoxib in concurrent chemoradiotherapy showed a significant decrease in two immunohistochemical expression (p38MAPK and MMP-9) with  $p < 0.05$ .

**Keywords:** NPC, COX-2, Karnofsky Performance Status Scale, immunohistochemistry, concurrent chemoradiotherapy

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan kesehatan dan kesempatan sehingga dapat menyelesaikan disertasi ini. Shalawat dan salam kepada Rasulullah Muhammad SAW karena telah membawa kita pada alam yang berilmu pengetahuan.

Di dalam disertasi ini berisi pembahasan tentang “Efek Penghambat COX-2 Selektif Atau Non Selektif Pada Kemoradioterapi Konkuren Terhadap Respon Klinis Dan Ekspresi Immunohistokimia Pada Karsinoma Nasofaring”.

Penambahan penghambat COX-2 selektif etoricoxib pada kemoradioterapi konkuren secara signifikan mampu menurunkan ukuran tumor, ukuran kelenjar getah bening dan stadium serta berdampak minimal terhadap keluhan penderita karsinoma nasofaring.

Mudah-mudahan disertasi ini bisa bermanfaat bagi pembaca serta dapat berguna untuk pengembangan ilmu pengetahuan di masa yang akan datang tentang pentingnya penambahan NSAID khususnya etoricoxib sebagai tambahan pada kemoradioterapi sebagai modalitas utama pengobatan karsinoma nasofaring.

Medan, Desember 2014

Penulis

## DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN .....	i
SAMPUL DALAM .....	ii
LEMBAR PRASYARAT GELAR .....	iii
LEMBAR PROMOTOR DAN CO-PROMOTOR .....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN .....	v
LEMBAR PENGUJI .....	vi
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	vii
UCAPAN TERIMA KASIH .....	ix
DAFTAR RIWAYAT HIDUP .....	xv
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....	xxv
RINGKASAN .....	xxvi
SUMMARY .....	xxix
ABSTRAK .....	xxxii
ABSTRACT .....	xxxiv
KATA PENGANTAR .....	xxxvi
DAFTAR ISI .....	xxvii
DAFTAR SINGKATAN .....	xl
DAFTAR GAMBAR .....	xliv
DAFTAR TABEL .....	xlv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xlvi
<b>BAB I    PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	7
1.2.1 Umum .....	7
1.2.2 Khusus .....	7
1.3 Tujuan Penelitian .....	8
1.3.1 Tujuan umum.....	8
1.3.2 Tujuan khusus .....	8
1.4 Manfaat Penelitian .....	10
1.4.1 Manfaat teori .....	10
1.4.2 Manfaat aplikatif .....	10
1.4.3 Manfaat bagi institusi .....	10
1.4.4 Manfaat bagi masyarakat .....	10
1.4.5 Manfaat bagi pengembangan ilmu dan penelitian .....	10
1.5 Orisinalitas .....	10
1.6 Potensi Hak Atas Kekayaan Intelektual (HAKI) .....	11
<b>BAB II    TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>12</b>
2.1 Karsinoma Nasofaring .....	12
2.1.1 Anatomi nasofaring.....	12
2.1.2 Epidemiologi .....	13
2.1.3 Etiologi .....	14
<i>Faktor ekstrinsik</i>	
a. Infeksi Virus Epstein-Barr .....	14

	b. Faktor lingkungan dan kebiasaan hidup .....	15
	<i>Faktor intrinsik</i>	
	Genetik .....	16
2.1.4	Gejala klinik .....	17
	<i>Gejala dini</i>	
	a. Gejala telinga .....	18
	b. Gejala hidung .....	18
	<i>Gejala lanjut</i>	
	a. Pembesaran kelenjar getah bening leher .....	19
	b. Gejala neurologis .....	19
2.1.5	Diagnosis .....	20
	a. Pemeriksaan fisik .....	23
	b. Biopsi nasofaring .....	23
2.1.6	Histopatologi dan stadium.....	25
2.1.7	Klasifikasi TNM menurut AJCC 2010.....	25
2.1.8	Penatalaksanaan .....	27
	a. Radioterapi .....	27
	b. Kemoterapi .....	30
	c. Kemoradioterapi .....	30
	d. Pembedahan .....	31
2.1.9	Pengaruh kemoradioterapi konkuren pada hematopoiesis .....	32
2.2	Cyclooxygenase-2 (COX-2).....	33
2.2.1	Peran COX-2 dalam perkembangan kanker.....	35
2.2.2	COX-2 dan angiogenesis tumor .....	35
2.2.3	Ekspresi COX-2 pada KNF.....	41
2.2.4	Penghambat COX-2 .....	42
	a. Etoricoxib .....	44
	b. Piroxicam .....	44
2.3	Kerangka Teori .....	45
2.4	Kerangka Konsep .....	47
2.5	Hipotesa Penelitian .....	48
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN .....	49
3.1	Desain Penelitian.....	49
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	49
3.3	Populasi, Sampel dan Cara Pemilihan Sampel .....	49
	3.3.1 Populasi.....	49
	3.3.2 Sampel .....	49
	3.3.3 Cara pemilihan sampel .....	51
3.4	Variabel Penelitian .....	51
3.5	Definisi Operasional .....	52
3.6	Bahan dan Cara Kerja.....	56
	3.6.1 Bahan .....	56
	a. Biopsi .....	56
	b. CT-Scan .....	56
	c. Antibodi yang digunakan .....	57
	d. Perlakuan .....	57
	3.6.2 Cara kerja .....	58

3.7	Kerangka Kerja.....	61
3.8	Pengumpulan Data.....	62
	3.8.1 Persiapan .....	62
	3.8.2 Perlengkapan penelitian .....	62
	3.8.3 Proses pengumpulan data .....	62
3.9	Analisis Data .....	63
3.10	Penyusunan dan Penyajian Laporan Penelitian .....	63
3.11	Etika Penelitian .....	63
BAB IV	HASIL PENELITIAN .....	64
BAB V	PEMBAHASAN .....	74
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN .....	93
	6.1 Kesimpulan .....	93
	6.2 Saran .....	94
	DAFTAR PUSTAKA.....	95

## DAFTAR SINGKATAN

5FU	: 5 <i>Fluorouracil</i>
5-LOX	: 5 <i>Lipoxygenase</i>
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
Alk	: <i>Alkohol</i>
AP-1	: <i>Activator Protein 1</i>
BARF1	: <i>BamH1-A Reading Frame-1</i>
Bax	: <i>Bcl-2-associated X protein</i>
Bcl-2	: <i>B Cell Lymphoma 2</i>
bFGF	: <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CD-44	: <i>80-250 kDA Type 1 Transmembrane Glycoprotein</i>
CDDP	: <i>Cisdiamine-Dichloroplatinum</i>
cm	: <i>Centimeter</i>
COX-1	: <i>Cyclooxygenase-1</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
cPLA <sub>2</sub>	: <i>Cytosolic Phospholipases A2</i>
CT-Scan	: <i>Computed Tomography Scan</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EBNA1	: <i>Epstein-Barr Nuclear Antigen 1</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr Virus</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ERK-MAPK	: <i>Extracellular signal Regulated Kinases-Mitogen Activated Protein Kinase</i>
Ets	: <i>E-twenty six</i>
FK-UI	: <i>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia</i>
FK-USU	: <i>Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara</i>
g/dl	: <i>Gram/desiliter</i>
gr%	: <i>Gram Persen</i>
Gy	: <i>Gray</i>
Hb	: <i>Hemoglobin</i>



HLA	: <i>Human Leukocyte Antigens</i>
HLA-A	: <i>Human Leukocyte Antigens-A</i>
HLA-B	: <i>Human Leukocyte Antigens-B</i>
HLA-A24	: <i>Human Leukocyte Antigens-A24</i>
HLA-B63	: <i>Human Leukocyte Antigens-B63</i>
HLA-DQB*0301	: <i>Human Leukocyte Antigens Allel DQB*0301</i>
HLA-DR	: <i>Human Leukocyte Antigens-DR</i>
HLA-DRB1*08	: <i>Human Leukocyte Antigens Allel DRB1*08</i>
HLA-DRB1*12	: <i>Human Leukocyte Antigens Allel DRB1*12</i>
HPV16	: <i>Human Papilloma Virus 16</i>
IgA	: <i>Immunoglobulin A</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IL-1 $\alpha$	: <i>Interleukin-1 alpha</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IL-2R $\alpha$	: <i>Interleukin-2 Receptor alpha</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>
KNF	: <i>Karsinoma Nasofaring</i>
LMP-1	: <i>Latent Membrane Protein 1</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
mg	: <i>Miligram</i>
mg/m <sup>2</sup>	: <i>Milligram/meter kuadrat</i>
mEq/L	: <i>Miliequivalen/Liter</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MMP-2	: <i>Matrix Metalloproteinase-2</i>
MMP-7	: <i>Matrix Metalloproteinase-7</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinase-9</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic acid</i>
MVD	: <i>Microvessel Density</i>
n	: <i>Nervus</i>
N	: <i>Nodul</i>
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>

NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of activated B</i>
NK cells	: <i>Natural Killer Cells</i>
NSAID	: <i>Non-Steroid Anti Inflammatory Drug</i>
NS-398	: N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl]-methanesulfonamide
<i>p</i>	: Value (nilai)
PEA3	: <i>Polyomavirus Enhancer Activator 3</i>
pH	: Potential of Hydrogen
PG	: Prostaglandin
PGE2	: Prostaglandin E2
PGH2	: Prostaglandin H2
PGJ2	: Prostaglandin J2
PI-3K/AKT	: <i>The Phosphatidylinositol 3' -Kinase(PI3K)-Akt</i>
PPAR	: <i>Peroksisome Proliferator Activator Reseptor</i>
PPAR $\gamma$	: <i>Peroksisome Proliferator Activator Reseptor Gamma</i>
rad	: Radiation Absorbe Dose
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SC-236	: 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide
Sv	: Supervoltase
SGOT	: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
T	: Ukuran Tumor
TNM	: Ukuran Tumor Nodul dan Metastasis
THT-KL	: Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher
Tis	: Tumor <i>in situ</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TGF- $\alpha$	: <i>Transforming Growth Faktor Alpha</i>
TZD	: <i>Thiazolinediones</i>
U/L	: Unit/Liter

VEB : Virus Epstein-Barr  
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*  
VEGFR-3 : *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3*  
WHO : World Health Organization

## DAFTAR GAMBAR

<b>No.</b>	<b>Judul</b>	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1	Mekanisme COX-2 untuk meningkatkan efek radiasi.....	29
Gambar 2.2	Pengaruh COX-2 pada proses tumorigenesis.....	45
Gambar 2.3	Pemberian penghambat COX-2 pada karsinoma nasofaring .....	47

## DAFTAR TABEL

No.	Judul	Halaman
Tabel 2.1	Beberapa penghambat COX-2 selektif dan penghambat COX-2 non selektif .....	43
Tabel 4.1	Distribusi frekuensi karsinoma nasofaring berdasarkan umur, jenis kelamin dan tipe histopatologi .....	65
Tabel 4.2	Perbedaan keluhan subyek pre dan post kemoradioterapi konkuren pada kelompok perlakuan dengan plasebo, etoricoxib dan piroxicam pada karsinoma nasofaring.....	66
Tabel 4.3	Perbedaan <i>Karnofsky Performance Status Scale</i> pre dan post kemoradioterapi konkuren pada kelompok perlakuan dengan plasebo, etoricoxib dan piroxicam pada karsinoma nasofaring .....	68
Tabel 4.4	Perbedaan hasil laboratorium pre dan post kemoradioterapi konkuren pada kelompok perlakuan dengan plasebo, etoricoxib dan piroxicam pada karsinoma nasofaring .....	69
Tabel 4.5	Perbedaan ukuran tumor primer pre dan post kemoradioterapi konkuren pada kelompok perlakuan dengan plasebo, etoricoxib dan piroxicam pada karsinoma nasofaring .....	70
Tabel 4.6	Perbedaan ukuran kelenjar getah bening pre dan post kemoradioterapi konkuren pada kelompok perlakuan dengan plasebo, etoricoxib dan piroxicam pada karsinoma nasofaring.....	71
Tabel 4.7	Perbedaan stadium klinis pre dan post kemoradioterapi konkuren pada kelompok perlakuan dengan plasebo, etoricoxib dan piroxicam pada karsinoma nasofaring .....	72
Tabel 4.8	Perbedaan ekspresi imunohistokimia pre dan post kemoradioterapi konkuren pada kelompok perlakuan dengan plasebo, etoricoxib dan piroxicam pada karsinoma nasofaring.....	73

## DAFTAR LAMPIRAN

No.	Judul	Halaman
Lampiran 1	Lembar penjelasan kepada subjek penelitian .....	112
Lampiran 2	Lembar persetujuan setelah penjelasan .....	114
Lampiran 3	Persetujuan Komite Etik Tentang Pelaksanaan Penelitian Bidang Kesehatan .....	115
Lampiran 4	Data dasar subyek penelitian .....	116
Lampiran 5	Hasil uji statistik perbedaan keluhan subyek pre dan post kemoradioterapi konkuren pada kelompok perlakuan dengan plasebo, etoricoxib dan piroxicam pada karsinoma nasofaring .....	117
Lampiran 6	Hasil uji statistik non paramaterik frekuensi ukuran tumor primer, ukuran kelenjar getah bening, stadium klinis dan ekspresi immunohistokimia pre dan post kemoradioterapi konkuren pada kelompok perlakuan dengan plasebo, etoricoxib dan piroxicam pada karsinoma nasofaring .....	121
Lampiran 7	Data gambaran klinis berdasarkan <i>Karnofsky</i> <i>Performance Status Scale</i> dan laboratorium .....	127