

**Laporan Penelitian****Pengaruh ekspresi p53 dan HIF1 terhadap peningkatan laktat jaringan nasofaring pada pasien karsinoma nasofaring****Jemmy Kurniawan, Pudji Rahaju, Soehartono**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/Rumah Sakit dr. Saiful Anwar  
Malang**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan tersering pada kepala dan leher. Pilihan terapi KNF adalah radioterapi dan kemoterapi yang berhubungan dengan toksisitas, resistensi obat, dan rekurensi. Intervensi metabolik yang didasarkan pada perubahan metabolisme sel kanker merupakan salah satu strategi terapi kanker pada saat ini. Untuk dapat mengetahuinya perlu dipahami pengaruh ekspresi p53 dan *hypoxia-inducible factor 1* (HIF1) terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh ekspresi p53 dan HIF1 terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring, dan untuk mengetahui kesesuaian antara kadar laktat darah dengan laktat jaringan nasofaring. **Metode:** Penelitian *cross sectional* melibatkan 10 subjek, dilakukan biopsi nasofaring dengan tuntunan nasoendoskopi untuk pemeriksaan histopatologi, ekspresi p53 dan HIF1 dengan imunohistokimia, laktat jaringan nasofaring dengan *colorimetric*, dan laktat darah. **Hasil:** Seluruh subjek mengalami peningkatan ekspresi p53 dan HIF1 dengan rerata p53  $19,53 \pm 7,37$  dan HIF1  $24,30 \pm 12,28$ . Seluruh subjek penelitian memiliki kadar laktat jaringan meningkat, dengan rerata kadar laktat  $0,67 \pm 0,39$ . Kadar laktat darah subjek cenderung meningkat dengan rerata  $2,93 \pm 0,65$ . Terdapat pengaruh peningkatan ekspresi p53 terhadap peningkatan kadar laktat jaringan ( $p=0,002$ ). Terdapat pengaruh peningkatan ekspresi HIF1 terhadap peningkatan kadar laktat jaringan ( $p=0,042$ ). Tidak terdapat kesesuaian antara kadar laktat darah dengan laktat jaringan nasofaring ( $p=0,000$ ). **Kesimpulan:** Peningkatan ekspresi p53 dan HIF1 berpengaruh terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF, namun kadar laktat darah tidak menggambarkan kadar laktat jaringan nasofaring.

**Kata kunci:** KNF, p53, HIF1, laktat jaringan nasofaring

**ABSTRACT**

**Background:** *Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is the most frequent malignancy of the head and neck. The options of NPC therapy are radiotherapy and chemotherapy, associated with toxicity, drug resistance, and recurrence. Metabolic intervention based on changes in cancer cell metabolism is currently one of the strategies of cancer therapy.* **Aim:** *To determine the impact of p53 and hypoxia-inducible factor 1 (HIF1) expression on elevated lactate levels of nasopharyngeal tissue, and to determine the compatibility between blood lactate and nasopharyngeal tissue lactate levels in patients with NPC.* **Method:** *This cross-sectional study involved 10 subjects who underwent nasopharyngeal biopsy for histopathologic examination, p53 and HIF1 expression using immunohistochemistry, lactate of nasopharyngeal tissue using colorimetric, and blood lactate.* **Results:** *All subjects had increased expression of p53 and HIF1 with p53 mean of  $19.53 \pm 7.37$  and HIF1 mean of  $24.30 \pm 12.28$ . All subjects had elevated tissue lactate levels, with lactate levels mean of  $0.67 \pm 0.39$ . The blood lactate level of the subjects increased, with blood lactate level mean of  $2.93 \pm 0.65$ . There was a significant increasing impact of p53 expression on tissue lactate elevated level ( $p=0.002$ ) and a significant increasing impact of HIF1 expression on tissue lactate elevated level ( $p=0.042$ ). There was no correlation between lactate levels of blood lactate and nasopharyngeal tissue ( $p=0.000$ ).* **Conclusion:** *Increased expression of p53 and HIF1 had an effect on increased levels of lactate nasopharyngeal tissue in NPC patients, but blood lactate levels did not have a correlation with lactate levels of nasopharyngeal tissue.*

**Keywords:** NPC, p53, HIF1, nasopharyngeal tissue lactate

**Alamat korespondensi:** dr. Jemmy Kurniawan. Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang. Email: jemmy8899@gmail.com

## PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah tumor ganas yang berasal dari sel epitel permukaan nasofaring terutama di daerah fosa Rossemuller.<sup>1</sup> KNF menempati urutan ke empat kanker dengan frekuensi kejadian paling banyak di Indonesia setelah kanker leher rahim, payudara, dan kulit. Gejala awal pasien KNF tidak spesifik dan nasofaring merupakan daerah yang sulit diperiksa, sehingga KNF sering didiagnosis pada tahap lanjut. Gejala awal berupa keluhan telinga dan hidung. Keluhan telinga seperti rasa penuh di telinga, rasa dengung, kadang-kadang disertai gangguan pendengaran. Keluhan hidung seperti epistaksis, hidung tersumbat, dan ingus bercampur darah berulang. Gejala lanjut yaitu pembesaran kelenjar limfe leher dan keterlibatan saraf kranial. Metastasis jauh KNF biasanya secara hematogen, terutama ditemukan di tulang, paru, hepar dan kelenjar getah bening supraklavikula.<sup>1,2</sup>

Deteksi dini KNF masih menjadi tantangan besar dan banyak pasien KNF terdiagnosis pada stadium lanjut. Keadaan ini membuat mortalitas KNF relatif tinggi. Pada saat ini, pilihan terapi KNF terdiri dari radioterapi, kemoterapi, atau kemoradioterapi. Terapi pada KNF masih menjadi tantangan karena adanya resistensi obat, kekambuhan penyakit, dan metastasis. Adanya toksisitas yang tinggi dari kemoterapi dan radioterapi dapat memengaruhi kualitas hidup pasien KNF. Oleh karena itu, diperlukan strategi terapi yang khusus membunuh sel KNF, yang dapat ditoleransi oleh sel normal. Intervensi metabolik yang didasarkan pada perubahan metabolisme pada sel kanker merupakan salah satu strategi terapi kanker ini. Pada sel kanker terjadi peningkatan glikolisis walaupun

terdapat kadar oksigen adekuat. Salah satu dari perubahan metabolik utama pada sel kanker adalah terjadi peningkatan glikolisis aerobik. Fenomena ini disebut sebagai efek Warburg. Mutasi yang mengaktivasi onkogen atau menonaktifkan *suppressor* tumor dapat memengaruhi aktivitas enzim metabolik dan memiliki peran utama dalam proses glikolisis aerobik pada kanker. Terjadi pergeseran produksi energi dari *oxidative phosphorylation* (OXPHOS) ke glikolisis aerobik pada kanker. Mutasi atau inaktivasi gen *suppressor* tumor p53 akan mengganggu keseimbangan antara glikolisis dan OXPHOS, sehingga mengakibatkan kadar laktat yang tinggi. Aktivasi glikolisis terus-menerus pada sel kanker berperan penting pada perkembangan kanker.<sup>3,4</sup> Akumulasi metabolit glukosa berupa laktat yang disebabkan oleh aktivasi terus-menerus glikolisis menghasilkan aktivasi *hypoxia-inducible factor 1* (HIF1). *Hypoxia-inducible factor 1* sebagai faktor transkripsi meregulasi lebih dari 100 gen berbeda, di antaranya adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *glucose transporter* (GLUT-1), *hepatocyte growth factor receptor* (c-Met), *erythropoietin* (epo), *transforming growth factor- $\alpha$*  (TGF- $\alpha$ ), dan *platelet-derived growth factor- $\beta$*  (PDGF- $\beta$ ) yang memengaruhi banyak aktivitas seluler termasuk glikolisis, angiogenesis, invasi, metastasis, dan daya tahan hidup sel.<sup>3,5</sup> Pada penelitian yang dilakukan Walenta dkk.<sup>6</sup> didapatkan kadar laktat yang tinggi pada pasien kanker serviks yang berhubungan dengan metastasis, rekurensi tumor, dan daya tahan hidup pasien. Penelitian Tessem dkk.<sup>7</sup> pada pasien dengan kanker prostat, didapatkan peningkatan kadar laktat bermakna dari biopsi jaringan prostat. Sel kanker menghasilkan laktat dalam jumlah besar ke lingkungan mikro ekstraseluler

yang mengubah pH ekstraseluler dari 7,4 menjadi 6,0-6,5. Laktat berkontribusi pada asidosis, sinyal untuk angiogenesis, bertindak sebagai bahan baku metabolik sel kanker, dan menginduksi supresi imun.<sup>8</sup>

Belum pernah dilakukan penelitian tentang pengaruh ekspresi p53 dan HIF1 terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III di Indonesia. Dengan mengetahui pengaruh ekspresi p53 dan HIF1 terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III, diharapkan dapat diketahui pola produksi energi pada KNF dan dapat ditemukan intervensi yang sesuai untuk menghambat glikolisis pada sel kanker KNF dimana glikolisis mengakibatkan peningkatan kadar laktat yang mendukung kanker untuk berproliferasi, menginduksi sinyal angiogenesis, invasi, metastasis, dan menghindar dari sistem imun, sehingga intervensi tersebut dapat menghambat proses pertumbuhan dan metastasis kanker.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* untuk mengetahui pengaruh ekspresi p53 dan HIF1 terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III, dan untuk mengetahui kesesuaian antara kadar laktat darah dengan laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III. Penelitian dilakukan setelah didapatkan *ethical clearance* dan dilakukan mulai bulan Juni-November 2017. Berdasarkan perhitungan didapatkan besar subjek penelitian minimal sebanyak 10 orang.

Subjek penelitian adalah pasien KNF baru yang belum dapat terapi definitif, yang datang berobat ke poliklinik Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher (IK THT-KL) Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang, dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada

penelitian ini adalah pasien diduga KNF dengan gejala dan tanda telinga satu atau dua sisi seperti denging, dan/atau nyeri telinga, dan/atau gangguan dengar, dan/atau ingus campur darah, dan/atau hidung tersumbat, dan/atau nyeri kepala, dan/atau pandangan ganda, dan/atau terdapat benjolan di leher, dan/atau tampak massa di nasofaring. Setelah dilakukan biopsi nasofaring dengan tuntunan nasoendoskopi didapatkan hasil histopatologi *undifferentiated carcinoma* (WHO tipe III), dan pasien bersedia untuk ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani pernyataan bersedia ikut serta dalam penelitian setelah mendapatkan penjelasan. Pasien dieksklusikan bila dalam kondisi sepsis, dan pasien diabetes melitus dengan komplikasi ketoasidosis diabetik.

Pasien diduga KNF yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia mengikuti penelitian dilakukan pemeriksaan biopsi nasofaring dengan tuntunan nasoendoskopi untuk pengambilan sampel histopatologi, sampel untuk p53, HIF1, laktat jaringan, dan sampel untuk laktat darah. Sampel histopatologi dikirim ke Bagian Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit dr. Saiful Anwar. Pemeriksaan laktat darah dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit dr. Saiful Anwar. Sampel untuk p53, HIF1, dan laktat jaringan diperiksa di laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Setelah hasil pemeriksaan histopatologi keluar dengan hasil *undifferentiated carcinoma*, maka pasien ditetapkan menjadi subjek penelitian. Sampel untuk pemeriksaan laktat jaringan disimpan pada suhu 80°C. Dilakukan pemeriksaan CT scan kepala, USG perut, foto polos *x-ray* dada untuk menentukan stadium pasien.

Semua data yang diperoleh diolah menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 23.0.0. Karakteristik umum dan klinis pasien, ekspresi p53, ekspresi HIF1, kadar laktat jaringan nasofaring, dan kadar laktat darah dianalisis

secara statistik deskriptif dan hasil disajikan dalam bentuk tabel frekuensi distribusi. Data pengaruh ekspresi p53 dan HIF1 terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring, pertama dilihat korelasi masing-masing ekspresi p53 dan ekspresi HIF1 dengan kadar laktat jaringan. Apabila variabel berdistribusi normal menggunakan uji Pearson, bila distribusi tidak normal menggunakan uji Spearman. Dikatakan bermakna apabila didapatkan  $p < 0,05$ . Kesesuaian antara kadar laktat darah dengan laktat jaringan nasofaring menggunakan uji *Paired t-test*, bila distribusi tidak normal menggunakan uji Wilcoxon. Dikatakan bermakna apabila didapatkan  $p < 0,05$ .

## HASIL

Pada periode penelitian didapatkan 10 pasien baru KNF WHO tipe III yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk menjadi subjek penelitian.

Karakteristik umum subjek penelitian meliputi jenis kelamin, kelompok usia, dan status sosioekonomi (pendidikan, pekerjaan, dan status ekonomi) tercantum dalam tabel 1. Perbandingan jumlah laki-laki dan perempuan adalah 2,3:1. Subjek penelitian terbanyak adalah kelompok usia dewasa akhir (36-45 tahun) dan lansia awal (46-55 tahun) masing-masing sebesar 30%. Subjek penelitian memiliki status pendidikan rendah (tidak bersekolah-SMP) sebesar 60% dan pendidikan tinggi (SMA-Sarjana) sebesar 40%. Lebih banyak subjek penelitian yang bekerja (80%) daripada tidak bekerja (20%). Lebih banyak subjek penelitian yang memiliki status ekonomi rendah (penghasilan di bawah upah minimum kota/kabupaten) sebesar 60%.

Karakteristik klinis subjek penelitian ini meliputi keluhan, pemeriksaan fisik THT-KL, skor Karnofsky, dan stadium KNF berdasarkan *American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer* (AJCC/UICC) tahun 2010 (tabel 2). Subjek

penelitian memiliki keluhan benjolan di leher sebanyak 100%, telinga dengung 90%, ingus campur darah 80%, dan pandangan ganda 60%. Pemeriksaan fisik THT-KL didapatkan 100% subjek memiliki benjolan di leher, 90% subjek memiliki massa di nasofaring, 70% subjek memiliki paresis saraf kranial, 50% didapatkan retraksi atau perforasi gendang telinga, dan 10% didapatkan massa di kavum nasi. Stadium KNF subjek penelitian berdasarkan AJCC/UICC tahun 2010 paling banyak adalah stadium IV B (70%), diikuti stadium IV A (20%), dan stadium III (10%). Semua subjek penelitian masuk dalam kategori stadium lanjut (stadium III, IV). Skor Karnofsky subjek penelitian paling banyak adalah 90 (40%), diikuti 80 (30%), 70 (20%), dan 50 (10%).

Ekspresi p53 di inti sel dinilai secara kuantitatif menggunakan software *ImmunoRatio*. Rerata ekspresi p53  $19,53 \pm 7,37\%$ , ekspresi p53 tertinggi 28,90%

**Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, kelompok usia, dan status sosioekonomi**

Karakteristik umum	n	%
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	7	70
Perempuan	3	30
<b>Kelompok usia</b>		
Dewasa awal (26-35 tahun)	1	10
Dewasa akhir (36-45 tahun)	3	30
Lansia awal (46-55 tahun)	3	30
Lansia akhir (56-65 tahun)	1	10
Manula (>65 tahun)	2	20
<b>Status sosioekonomi</b>		
<b>Pendidikan</b>		
Rendah	6	60
Tinggi	4	40
<b>Pekerjaan</b>		
Tidak bekerja	2	20
Bekerja	8	80
<b>Status ekonomi</b>		
Rendah	6	60
Tinggi	4	40

**Tabel 2. Karakteristik klinis subjek penelitian berdasarkan keluhan, pemeriksaan fisik, stadium, dan skor Karnofsky**

Karakteristik klinis	n	%
<b>Keluhan</b>		
Keluhan telinga: dengung/nyeri/penurunan pendengaran	9	90
Keluhan hidung: ingus campur darah	8	80
Pandangan ganda	6	60
Benjolan di leher	10	100
<b>Pemeriksaan fisik</b>		
Telinga: retraksi / perforasi gendang telinga / <i>air bubble</i>	5	50
Hidung: massa kavum nasi	1	10
Massa nasofaring	9	90
Benjolan leher	10	100
Paresis saraf kranial	7	70
<b>Stadium</b>		
I	0	0
II	0	0
III	1	10
IV A	2	20
IV B	7	70
IV C	0	0
<b>Skor Karnofsky</b>		
50	1	10
60	0	0
70	2	20
80	3	30
90	4	40

**Tabel 3. Hasil analisis deskriptif ekspresi p53, ekspresi HIF1, kadar laktat jaringan, dan kadar laktat darah**

	Ekspresi p53	Ekspresi HIF1	Kadar laktat jaringan	Kadar laktat darah
Rerata	19,53	24,30	0,67	2,93
Simpang baku	7,37	12,28	0,39	0,65
Median	18,80	22,95	0,66	2,95
Minimal	8,00	6,10	0,19	2,20
Maksimal	28,90	49,00	1,23	4,10
Uji normalitas	0,461	0,818	0,284	0,305

dan terendah 8,00%. Ekspresi HIF1 di inti sel dinilai secara kuantitatif menggunakan software *ImmunoRatio*. Rerata ekspresi HIF1  $24,30 \pm 12,28\%$ , ekspresi HIF1 tertinggi 49,00% dan terendah 6,1%.

Kadar laktat jaringan nasofaring dinilai secara *colorimetric* kuantitatif. Seluruh subjek penelitian memiliki kadar laktat meningkat,

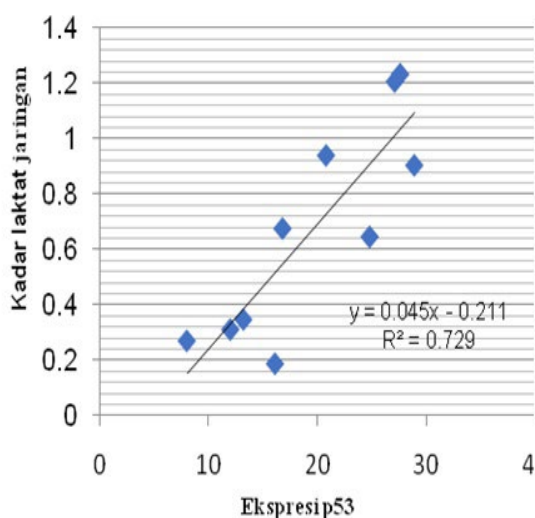
dengan rerata kadar laktat  $0,67 \pm 0,39 \mu\text{mol/g}$ . Nilai kadar laktat tertinggi  $1,23 \mu\text{mol/g}$ , sedangkan kadar terendah  $0,18 \mu\text{mol/g}$  di antara subjek penelitian. Nilai normal kadar laktat jaringan adalah  $0,1 \mu\text{mol/g}$ .

Kadar laktat darah pasien diperiksa dengan menggunakan *analyzer cobas® 501*. Semua subjek penelitian memiliki kadar laktat

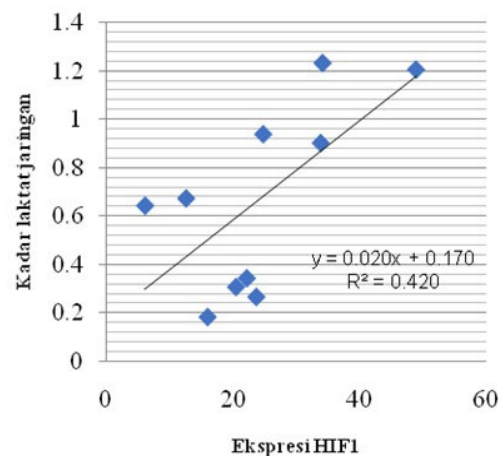


darah meningkat, kecuali 2 subjek penelitian memiliki kadar laktat darah pada batas atas rentang normal. Rerata kadar laktat darah subjek penelitian adalah  $2,93 \pm 0,65$  mmol/L. Kadar laktat tertinggi subjek penelitian 4,10 mmol/L, sedangkan kadar terendah 2,20 mmol/L. Nilai normal laktat darah adalah 0,50–2,20 mol/L. Nilai rerata, simpang baku, median, minimal, maksimal dan uji normalitas ekspresi p53, ekspresi HIF1, kadar laktat jaringan nasofaring, dan kadar laktat darah dapat dilihat di tabel 3.

Pada uji linieritas antara ekspresi p53 dengan peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring didapatkan hasil  $R^2=0,729$ . Artinya hubungan antara ekspresi p53 dengan peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring sebesar 73%, sedangkan 27% sisanya karena faktor lain. Analisis pengaruh ekspresi p53 di inti sel terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring dilakukan dengan menggunakan korelasi Pearson. Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa koefisien korelasi  $r=0,854$ . Artinya terdapat korelasi yang sangat kuat antara kedua variabel dengan arah korelasi positif. Peningkatan nilai ekspresi p53 berhubungan dengan peningkatan kadar laktat jaringan. Korelasi ini secara statistik signifikan ( $p=0,002$ ).



**Gambar 1.** Diagram korelasi ekspresi p53 dan peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring



**Gambar 2.** Diagram korelasi ekspresi HIF1 dan peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring

Pada uji linieritas antara ekspresi HIF1 dengan peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring didapatkan hasil  $R^2=0,420$ . Artinya hubungan antara ekspresi HIF1 dengan peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring sebesar 42%, sedangkan 58% sisanya karena faktor lain. Analisis pengaruh ekspresi HIF1 di inti sel terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring dilakukan dengan menggunakan korelasi Pearson. Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa koefisien korelasi  $r=0,649$ . Artinya terdapat korelasi yang kuat antara kedua variabel dengan arah korelasi positif. Peningkatan nilai ekspresi HIF1 berhubungan dengan peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring. Korelasi ini secara statistik signifikan ( $p=0,042$ ).

Kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien meningkat pada semua subjek penelitian. Berbeda dengan kadar laktat darah subjek penelitian, dari total 10 subjek, 8 subjek memiliki kadar laktat darah meningkat dan 2 subjek memiliki kadar laktat darah pada batas atas kadar normal. Kadar laktat jaringan nasofaring mempunyai satuan  $\mu\text{mol/g}$ , satuan tersebut sebanding dengan satuan kadar laktat darah mmol/L. Analisis kesesuaian antara kadar laktat jaringan nasofaring dengan laktat darah dilakukan dengan menggunakan uji *Paired t-test*. Nilai probabilitas /*p value* uji *Paired t-test* adalah 0,000. Artinya terdapat

perbedaan signifikan, jadi kadar laktat darah tidak menggambarkan kadar laktat jaringan nasofaring.

## DISKUSI

Salah satu gen yang mengalami inaktivasi tersering pada kanker yaitu gen p53 yang merupakan faktor transkripsi dan meregulasi banyak fungsi biologis, salah satunya adalah metabolisme energi seluler. p53 berperan sangat penting dalam menjaga keseimbangan antara glikolisis dan OXPHOS. Inaktivasi atau defisiensi p53 menyebabkan kadar laktat lebih tinggi. Hal ini mengindikasikan pergeseran produksi energi dari OXPHOS ke glikolisis. Inaktivasi p53 mendukung terjadinya glikolisis aerobik pada banyak aspek, termasuk peningkatan *uptake* glukosa dan HIF1, penurunan *Tp53-induced glycolysis and apoptosis regulator* (TIGAR) dan *synthesis of cytochrome c oxidase 2* (SCO2). HIF1 adalah salah satu gen utama yang mengkoordinasi pergeseran dari OXPHOS ke fenotip glikolisis untuk produksi energi seluler kanker. Glikolisis memproduksi laktat yang dilepaskan ke ruang ekstraseluler. Lingkungan dengan suasana asam memberikan keuntungan pertumbuhan jaringan kanker, meningkatkan invasi, dan metastasis sel kanker.<sup>3-5</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekspresi p53 dan HIF1 terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III. Selain itu untuk mengetahui kesesuaian antara kadar laktat darah dengan laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III.

Perbandingan jumlah laki-laki dan perempuan pada penelitian ini adalah 2,3:1. Adham dkk<sup>9</sup> juga melaporkan KNF terjadi lebih sering pada pria dibandingkan pada wanita dengan rasio laki-laki perempuan sebesar 2,8:1. Subjek penelitian terbanyak adalah kelompok usia dewasa akhir (36-45 tahun) dan lansia awal (46-55 tahun) masing-

masing sebesar 30%. Menurut penelitian retrospektif yang dilakukan di Medan, usia rata-rata penderita KNF adalah kelompok usia 45-55 tahun. Menurut Munir meningkatnya angka kasus kejadian KNF terjadi pada usia 40 sampai 50 tahun, tetapi dapat juga terjadi pada anak-anak dan usia remaja. KNF dapat terjadi pada rentang usia anak-anak sampai usia lanjut. Hal tersebut tidak terlepas dari faktor etiologi KNF yang bervariasi seperti infeksi virus *Ebstein-Barr Virus* (EBV), lingkungan, dan faktor genetik yang melibatkan proses karsinogenik dan mutasi.

Subjek penelitian memiliki status pendidikan rendah (tidak bersekolah-SMP) sebesar 60% dan pendidikan tinggi (SMA-Sarjana) sebesar 40%. Lebih banyak subjek penelitian yang bekerja (80%) daripada tidak bekerja (20%). Lebih banyak subjek penelitian yang memiliki status ekonomi rendah yaitu sebesar 60%. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun lebih banyak subjek yang bekerja, namun subjek memiliki status ekonomi rendah (penghasilan di bawah upah minimum kabupaten/kota). Christanti dkk<sup>10</sup> melaporkan dari 108 pasien KNF didapatkan 72% berpendidikan rendah serta pada status sosioekonomi rendah. Tingkat pendidikan dan sosioekonomi rendah tidak selalu mengakibatkan kurangnya pengetahuan pasien akan penyakit. Pasien dengan pendidikan tinggi dan dari golongan sejahtera, kadang-kadang memiliki pemahaman tentang kesehatan yang kurang. Oleh karena itu, diperlukan kepedulian terhadap peningkatan pengetahuan tentang kesehatan, sehingga tidak terjadi keterlambatan penatalaksanaan penyakit yang dapat mengakibatkan prognosis menjadi lebih buruk.

Keluhan terbanyak subjek penelitian adalah benjolan di leher 100%, diikuti telinga dengung 90%, ingus campur darah 80%, dan pandangan ganda 60%. Benjolan di leher merupakan salah satu tanda penyebaran kanker ke kelenjar getah bening (KGB) sekitar, sebagian besar pasien KNF datang

berobat karena keluhan benjolan di leher. Keluhan lain yang banyak setelah benjolan di leher adalah telinga dengung dan ingus campur darah. Kedua keluhan ini merupakan gejala awal KNF dan menyerupai gejala penyakit lain yang sering diabaikan oleh pasien, sehingga tidak segera berobat.<sup>1,2,10</sup>

Pemeriksaan fisik subjek penelitian didapatkan benjolan di leher sebanyak 100%. Pasien KNF sering datang berobat dengan keluhan benjolan di leher, meskipun tidak semua benjolan di leher menandakan penyakit KNF. Benjolan leher pada pasien KNF sering timbul pada regio leher II-III dan tidak terasa nyeri. Sel-sel kanker dapat berkembang terus-menerus, menembus kelenjar dan mengenai otot di bawahnya. Kelenjarnya menjadi lekat pada otot dan sulit digerakan. Keadaan ini merupakan gejala yang lebih lanjut. Massa di nasofaring pada subjek penelitian sebanyak 90%. Nasofaring merupakan daerah yang sulit diperiksa khususnya bagi dokter dilayanan kesehatan primer, sehingga KNF sering didiagnosis pada stadium lanjut. Seluruh subjek penelitian masuk dalam kategori stadium lanjut (stadium III, IV) 100%. Kecenderungan pasien datang dalam stadium lanjut, sehingga hampir seluruh subjek penelitian tampak massa di nasofaring. Meskipun begitu, perlu menjadi perhatian bagi klinisi pada jenis pertumbuhan tumor yang endofitik pada KNF. Sebanyak 50% subjek penelitian terdapat retraksi atau perforasi gendang telinga. Pasien mengeluh rasa berdengung di telinga atau gangguan pendengaran. Gejala ini merupakan gejala yang sangat dini. Gejala yang timbul terjadi karena disfungsi tuba Eustachius, dimana terjadi infiltrasi pada m.levator veli palatini. Terjadi gangguan drainase dan ventilasi telinga tengah, sehingga pasien dapat mengalami tuli konduksi unilateral dan gejala lainnya, seperti dengung atau nyeri telinga. Gejala telinga tersebut dan gejala hidung, seperti ingus campur darah bukan merupakan gejala yang khas untuk penyakit ini, karena juga dijumpai pada infeksi biasa misalnya

pilek kronis, rinosinusitis dan lainnya. Hal ini menyebabkan keganasan nasofaring sering tidak terdeteksi pada stadium dini.<sup>2</sup>

Subjek penelitian memiliki paresis saraf kranial sebanyak 70%. Karena nasofaring berhubungan dengan rongga tengkorak melalui beberapa lubang, maka gangguan beberapa saraf otak dapat terjadi, seperti penjaran tumor melalui foramen laserum akan mengenai saraf otak ke III, IV, VI yang mengakibatkan oftalmoplegia parsial atau komplit. Selain itu dapat juga mengenai saraf otak ke-V, sehingga dapat terjadi penglihatan ganda (diplopia). Proses karsinoma nasofaring yang lanjut akan mengenai saraf otak ke IX, X, XI, dan XII jika penjaran melalui foramen jugulare, yang merupakan tempat yang relatif jauh dari nasofaring. Bila sudah mengenai seluruh saraf otak disebut sindrom unilateral.<sup>1,2</sup>

Stadium KNF subjek penelitian berdasarkan AJCC/UICC tahun 2010 paling banyak adalah stadium IV B (70%), diikuti stadium IV A (20%) dan stadium III (10%). Penderita KNF umumnya (60-90%) datang berobat ke layanan kesehatan sudah dalam stadium lanjut dengan gejala penyebaran di luar nasofaring. Tumor primer di nasofaring sudah T3 atau T4, jarang dengan T1 atau T2.<sup>10</sup> Gejala dan tanda awal KNF sering tidak spesifik. Nasofaring merupakan daerah yang sulit diperiksa khususnya bagi dokter di layanan kesehatan primer, sehingga KNF sering didiagnosis pada tahap lanjut bila dibandingkan dengan keganasan kepala leher lainnya.<sup>1,2</sup>

Skor Karnofsky merupakan metode yang digunakan secara luas untuk menilai status fungsional pasien termasuk sebagai salah satu penilaian awal untuk tatalaksana kemoradioterapi. Skor Karnofsky subjek penelitian paling banyak adalah 90(40%), diikuti 80(30%), 70(20%), dan 50(10%). Salah satu faktor prognostik pasien KNF yang menjalani terapi adalah skor Karnofsky, dimana skor  $\geq 80$  memiliki nilai prognostik lebih baik.<sup>11-13</sup>



p53 adalah *tumour suppressor gene* yang bertindak sebagai *tumour suppressor* dengan cara mencegah perkembangan sel rusak. p53 juga disebut sebagai “*the guardian of the genome*”. Stres seluler disebabkan oleh bermacam-macam sebab di antaranya adalah kerusakan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA), aktivasi onkogen, stres ribosom, dan hipoksia mengakibatkan peningkatan ekspresi p53 *wild type*. Pada penelitian ini ekspresi p53 di inti sel diperiksa dengan imunohistokimia dan dinilai secara kuantitatif menggunakan software *ImmunoRatio*. Pewarnaan imunohistokimia yang positif pada p53 jaringan digunakan sebagai pengganti untuk mendeteksi mutasi *missense* p53. p53 *wild type* berada pada kadar yang sangat rendah pada sel normal karena adanya regulasi ketat oleh MDM2 E3 ubiquitin ligase. Berbeda pada sel kanker, ekspresi p53 *wild type* meningkat dikarenakan ketidakmampuan melakukan transaktivasi MDM2 E3 ubiquitin ligase.<sup>14</sup> Pada penelitian ini subjek penelitian memiliki rerata ekspresi p53 di inti sel  $19,53 \pm 7,37\%$ , ekspresi p53 tertinggi 28,90% dan terendah 8,00%. Pada penelitian yang dilakukan Sun *et al.*<sup>15</sup> didapatkan peningkatan ekspresi p53 *wild type* yang berpengaruh pada prognosis pasien karsinoma nasofaring. Penelitian Yip *et al.*<sup>16</sup> pada 80 pasien karsinoma nasofaring terdapat peningkatan ekspresi p53, Bcl-2, survivin, dan Epstein-Barr virus.

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi HIF1 di inti sel meningkat pada semua subjek penelitian. Rerata ekspresi HIF1  $24,30 \pm 12,28\%$ , ekspresi HIF1 tertinggi 49,00% dan terendah 6,1%. HIF1 merupakan regulator utama pada homeostasis oksigen sel. HIF1 yang melakukan mediasi respon seluler terhadap hipoksia dengan meregulasi pengambilan glukosa dan respirasi anaerob pada lingkungan tanpa oksigen. HIF1 adalah salah satu gen utama yang mengkoordinasi pergeseran ke metabolisme anaerobik dengan menginduksi bermacam-macam enzim glikolisis dan *transporter* glukosa seperti aldolase A dan piruvat kinase M yang

membantu sel bekerja secara efisien untuk memproduksi energi di lingkungan hipoksia.<sup>17</sup> Lingkungan di sekitar massa kanker sering mengalami hipoksia. HIF1 adalah protein penting pada massa kanker yang mendukung perkembangan tumor dengan menginduksi jalur glikolisis aerobik dalam sel kanker. Oleh karena perannya pada hipoksia, HIF1 berperan penting pada proliferasi tumor. Sifat tumor terus berkembang dan tumbuh. Oleh karena itu lingkungan hipoksia dibentuk untuk memenuhi kebutuhan energi yang besar dan pembelahan sel yang cepat. Kondisi lingkungan hipoksia akan menguntungkan sel kanker untuk pertumbuhannya melalui glikolisis aerobik yang menghasilkan energi cepat dan besar. HIF1 mendukung angiogenesis melalui regulasi VEGF untuk memenuhi kebutuhan oksigen, energi, dan suplai darah.<sup>17</sup> Penelitian Shi *et al.*<sup>18</sup> pada pasien karsinoma nasofaring didapatkan ekspresi HIF1 tinggi yang berhubungan dengan proliferasi tumor dan daya tahan hidup pasien. HIF1 memiliki peran penting pada tumorigenesis, selain itu mengaktifasi VEGF untuk angiogenesis dan migrasi sel kanker. Penelitian Gong *et al.*<sup>19</sup> pada 28 pasien kanker kepala dan leher yang menghubungkan ekspresi HIF1 dengan prognostik pasien menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi HIF1 memiliki hubungan yang signifikan dengan peningkatan risiko mortalitas.

Sel kanker menggunakan glikolisis aerobik untuk mendukung proliferasi dan pertumbuhan anaboliknya yang dikenal dengan efek Warburg. Glikolisis lebih tepat untuk pertumbuhan sel kanker karena proliferasi jaringan kanker lebih cepat dari jaringan normal dan kanker memerlukan energi yang besar untuk pertumbuhannya. Lesi onkogenik pada kanker mendorong perubahan ke glikolisis aerobik dan produksi laktat dengan menginduksi ekspresi dan aktivasi beberapa enzim glikolisis. Sebagai contohnya, sinyal (*phosphatidylinositol 3-kinase*) PI3K/Akt yang menyimpang menginduksi ekspresi permukaan sel

*transporter* GLUT1 dan GLUT4, *Hexokinase 2* (HK2), dan *Phosphofruktokinase 1* (PFK1). Selain itu, transkripsi onkoprotein Myc dan HIF1 menginduksi ekspresi beberapa enzim glikolisis diantaranya HK2, *Glucose-6-Phosphate Isomerase* (GPI), PFK1, aldolase, *Fructose Biphosphatase* (FBP), *Triose Phosphate Isomerase* (TPI), *Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase* (GAPDH), *Phosphoglycerate Kinase 1* (PGK1), enolase 1, *Pyruvate Kinase Muscle* (PKM), dan *Lactate Dehydrogenase A* (LDHA).<sup>20</sup> Hal tersebut mengakibatkan produksi laktat yang meningkat di jaringan kanker.

Kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III dinilai secara *colorimetrik* kuantitatif. Seluruh subjek penelitian memiliki kadar laktat meningkat, dengan rerata kadar laktat  $0,67 \pm 0,39$   $\mu\text{mol/g}$ . Nilai kadar laktat tertinggi  $1,23$   $\mu\text{mol/g}$ , sedangkan kadar terendah  $0,18$   $\mu\text{mol/g}$ . Nilai normal kadar laktat jaringan adalah  $0,1$   $\mu\text{mol/g}$ . Penelitian tentang kadar laktat jaringan pada keganasan kepala dan leher dilakukan oleh Brizel *et al.*<sup>21</sup> pada 34 spesimen keganasan kepala dan leher. Penelitian ini menghubungkan kadar laktat yang tinggi pada keganasan kepala dan leher meningkatkan risiko metastasis. Lokasi keganasan kepala dan leher penelitian ini yaitu di laring, orofaring, hipofaring, dan kavum oris. Semua spesimen menunjukkan kadar laktat yang tinggi. Belum ada penelitian yang khusus mengukur kadar laktat jaringan pada karsinoma nasofaring. Kadar laktat jaringan kanker prostat pada penelitian Tessem *et al.*<sup>7</sup> menunjukkan kadar yang tinggi bila dibandingkan dengan *benign prostate hyperplasia*. Penelitian Walenta *et al.*<sup>6</sup> pada pasien kanker serviks menunjukkan kadar laktat yang tinggi dapat memprediksi metastasis, rekurensi tumor, dan daya tahan hidup pada pasien kanker serviks. Kadar laktat yang tinggi pada kanker dapat mengubah lingkungan mikro tumor yang mendukung pertumbuhan tumor untuk berproliferasi, terjadi imunosupresi dengan menghambat

diferensiasi monosit ke sel dendritik dan menonaktifkan sitokin yang dilepas dari sel dendritik dan sel T sitotoksik. Selain itu, mendukung migrasi sel kanker dengan menstimulasi produksi VEGF sel endotel yang menimbulkan peningkatan migrasi dan mengakibatkan angiogenesis.<sup>22, 23</sup>

Kadar laktat darah dalam praktek klinis sering digunakan sebagai penanda tingkat keparahan penyakit dan untuk mengukur respon terapi. Kadar laktat darah dapat meningkat pada beberapa kondisi, di antaranya adalah sepsis, syok sepsis, syok kardiogenik, syok hipovolemik, henti jantung, kejang, keganasan, dan ketoasidosis diabetik.<sup>24,25</sup> Jenis keganasan seperti leukemia atau limfoma sering dihubungkan dengan peningkatan kadar laktat darah yang terkait kanker. Patogenesisnya masih belum diketahui dengan jelas, tetapi dikaitkan dengan ekspresi berlebih enzim glikolisis tumor, disfungsi mitokondria, gangguan klirens hepar, dan malnutrisi.<sup>24</sup> Belum ada data tentang kadar laktat darah pada pasien karsinoma nasofaring. Semua subjek penelitian memiliki kadar laktat darah meningkat, kecuali 2 subjek penelitian memiliki kadar laktat darah pada batas atas rentang normal. Rerata kadar laktat darah subjek penelitian adalah  $2,93 \pm 0,65$  mmol/L. Kadar laktat tertinggi subjek penelitian  $4,10$  mmol/L, sedangkan kadar terendah  $2,20$  mmol/L. Nilai normal laktat darah adalah  $0,50-2,20$  mmol/L.

Sel kanker tetap menggunakan glikolisis aerobik, meskipun jalur ini bukan cara yang efisien untuk menghasilkan *Adenosine Triphospat* (ATP). Beberapa bukti menunjukkan bahwa perubahan ekspresi p53 dan onkogen HIF1 pada tumorigenesis berperan penting pada glikolisis aerobik kanker.<sup>3, 26</sup>

Salah satu mutasi gen tersering pada kanker yaitu gen p53 yang merupakan faktor transkripsi dan meregulasi banyak fungsi biologis, salah satunya adalah metabolisme energi seluler. Pada kondisi normal, p53

*upregulates* ekspresi TIGAR dan SCO2. Oleh karena itu, efek dasar p53 pada metabolisme energi seluler adalah untuk menghambat glikolisis dan mendukung OXPHOS. TIGAR merupakan enzim yang menurunkan kadar *fructose-2,6-bisphosphate* (Fru-2,6-P2) dengan defosforilasi yang menghambat aktivitas glikolisis. p53 secara langsung menstimulasi OXPHOS melalui *upregulation* SCO2 memfasilitasi pembentukan kompleks *cytochrome c oxidase* di mitokondria.<sup>3,4</sup>

Pada penelitian ini, analisis pengaruh ekspresi p53 di inti sel terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III dilakukan dengan menggunakan korelasi Pearson. Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa koefisien korelasi  $r=0.854$ . Artinya terdapat korelasi yang sangat kuat antara kedua variabel dengan arah korelasi positif. Peningkatan nilai ekspresi p53 berhubungan dengan peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring pasien KNF WHO tipe III. Korelasi ini secara statistik signifikan ( $p=0,002$ ).

Pada keganasan terdapat p53 *wild type* yang dinilai dari pewarnaan imunohistokimia. Berbeda dengan p53, peningkatan ekspresi p53 *wild type* mendukung terjadinya glikolisis aerobik pada banyak aspek, termasuk peningkatan *uptake* glukosa dan HIF1, penurunan TIGAR dan SCO2. Mutasi p53 juga meningkatkan aktivitas 2 enzim glikolisis yang lain, yaitu HK2 dan phosphoglycerate mutase (PGM) yang mengkatalis 3-phosphoglycerate (3PG) menjadi 2-phosphoglycerate (2PG). Hal tersebut akan mengakibatkan peningkatan kadar laktat pada jaringan kanker nasofaring.<sup>3,4</sup>

Penelitian ini menganalisis pengaruh ekspresi HIF1 di inti sel terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III, yang dilakukan dengan menggunakan korelasi Pearson. Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa koefisien korelasi  $r=0.649$ . Artinya terdapat korelasi yang kuat antara kedua variabel dengan arah korelasi positif. Peningkatan nilai ekspresi

HIF1 berhubungan dengan peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring pasien KNF WHO tipe III. Korelasi ini secara statistik signifikan ( $p=0,042$ ). HIF1 adalah protein penting pada massa kanker yang mendukung perkembangan tumor dengan menginduksi jalur metabolisme alternatif dalam sel kanker. HIF1 adalah salah satu gen utama yang mengkoordinasi pergeseran dari OXPHOS ke glikolisis dengan menginduksi bermacam-macam enzim glikolisis dan *transporter* glukosa. Karena perannya pada hipoksia, HIF1 berperan penting pada proliferasi tumor. Jalur sinyal *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase-Protein kinase B-Mechanistic Target of Rapamycin* (PI3K-Akt-mTOR) yang memiliki peran dalam proliferasi tumor dan daya tahan hidup kanker mendukung HIF1 untuk glikolisis aerobik yang menghasilkan laktat dalam jumlah besar. Selain itu, HIF1 mengaktifasi *Pyruvate Dehydrogenase Kinase* (PDK), sehingga menginaktivasi *Pyruvate Dehidrogenase* (PDH) dan menghambat aliran piruvat masuk ke dalam siklus *Tricarboxylic Acid* (TCA). Mengurangi *transport* piruvat ke dalam mitokondria akan menurunkan OXPHOS dan konsumsi oksigen. Selain itu, HIF1 juga mendukung perubahan piruvat menjadi laktat melalui enzim *lactate dehydrogenase*.<sup>3,5</sup>

Belum pernah dilakukan penelitian tentang pengaruh ekspresi p53 dan HIF1 terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III. Penelitian lain yang menilai kadar laktat pada keganasan seperti penelitian Walenta *et al.*<sup>6</sup> pada pasien kanker serviks menunjukkan kadar laktat yang tinggi dapat memprediksi metastasis, rekurensi tumor, dan daya tahan hidup pada pasien kanker serviks. Kadar laktat jaringan kanker prostat pada penelitian Tessem *et al.*<sup>7</sup> menunjukkan kadar yang tinggi bila dibandingkan dengan *benign prostate hyperplasia*.

Kadar laktat jaringan yang meningkat pada karsinoma nasofaring akibat pengaruh

ekspresi p53 dan HIF1 akan memengaruhi lingkungan mikro tumor, sehingga membuat suasana lebih asam yang baik untuk pertumbuhan tumor.<sup>8,22</sup> Kadar laktat jaringan yang meningkat pada kanker akan berpengaruh pada sistem imun dengan menghambat diferensiasi monosit ke sel dendritik dan untuk menonaktifkan sitokin yang dilepas dari sel dendritik dan sel T sitotoksik, yang merupakan kunci yang berperan sebagai respon antitumor.<sup>22</sup> Kadar laktat yang meningkat berpengaruh pada migrasi sel kanker melalui stimulasi produksi VEGF sel endotel yang menimbulkan peningkatan migrasi dan mengakibatkan angiogenesis. Penelitian Walenta<sup>23</sup> dengan menambahkan laktat pada fibroblast yang dikultur, dapat meningkatkan produksi *hyaluronan* dan menyebabkan peningkatan ekspresi *Cluster of Differentiation 44* (CD44) yang merupakan glikoprotein transmembran dan reseptor *hyaluronan* utama pada permukaan sel. Stroma di sekitar kanker meningkatkan *hyaluronan* yang diproduksi oleh *tumor associated fibroblast* (TAF), membuat suasana yang mendukung pertumbuhan dan motilitas sel kanker.<sup>22,23,27</sup>

Kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III meningkat pada semua subjek penelitian. Berbeda dengan kadar laktat darah subjek penelitian, dari total 10 subjek, 8 subjek memiliki kadar laktat darah meningkat dan 2 subjek memiliki kadar laktat darah pada batas atas kadar normal. Satuan kadar laktat jaringan adalah  $\mu\text{mol/g}$  yang setara dengan kadar laktat darah dengan satuan  $\text{mmol/L}$ . Analisis kesesuaian antara kadar laktat jaringan nasofaring dengan laktat darah dilakukan dengan menggunakan uji *Paired t-test*. Nilai probabilitas / *p value* uji *Paired t-test* adalah 0,000. Artinya terdapat perbedaan signifikan, jadi kadar laktat darah tidak menggambarkan kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III. Keganasan merupakan salah satu kondisi yang menyebabkan peningkatan kadar laktat disamping beberapa

kondisi yang lain seperti sepsis, syok sepsis, syok kardiogenik, syok hipovolemik, henti jantung, kejang, dan ketoasidosis diabetik.<sup>24,25</sup> Sel kanker menggunakan jalur glikolisis aerobik yang menghasilkan laktat dalam jumlah besar untuk proliferasinya. Laktat membuat lingkungan mikro tumor menjadi lebih asam yang baik untuk kanker. Laktat keluar dari sel masuk ke pembuluh darah dengan bantuan *Monocarboxylate transporter* (MCT), terutama MCT1 dan MCT4 melalui membran sel.<sup>28</sup> Pada penelitian ini, kadar laktat jaringan dan laktat darah subjek penelitian cenderung meningkat semua. Kriteria eksklusi penelitian ini yang dapat memengaruhi peningkatan kadar laktat darah adalah subjek dengan kondisi sepsis dan subjek diabetes melitus dengan komplikasi ketoasidosis diabetik. Meskipun kadar laktat jaringan nasofaring dan kadar laktat darah meningkat, namun secara statistik tidak didapatkan kesesuaian antara kadar laktat darah dengan kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III. Hal tersebut bisa dipengaruhi oleh fungsi klirens hepar dan ginjal terhadap laktat darah yang bervariasi pada subjek penelitian. Selain itu, faktor lain yang menyebabkan kadar laktat darah lebih tinggi adalah defisiensi thiamine.<sup>24</sup>

Kesimpulan pada penelitian ini yaitu didapatkan peningkatan ekspresi p53 dan HIF1 yang berpengaruh terhadap peningkatan kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III, dan kadar laktat darah tidak menggambarkan kadar laktat jaringan nasofaring pada pasien KNF WHO tipe III. Dengan adanya penelitian ini, diharapkan sudah dapat diketahui pola produksi energi pada KNF dan dapat ditemukan intervensi yang sesuai untuk menghambat glikolisis pada sel kanker KNF, dimana glikolisis mengakibatkan peningkatan kadar laktat yang mendukung kanker untuk berproliferasi, menginduksi sinyal angiogenesis, invasi, metastasis, dan menghindari dari sistem imun, sehingga intervensi tersebut dapat menghambat proses pertumbuhan dan metastasis kanker. Selain



itu, perlu diperhatikan asupan nutrisi pada pasien KNF mengingat sel kanker sangat bergantung pada glukosa untuk memenuhi kebutuhan energi yang besar dan proliferasi yang cepat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Brennan B. Review nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006;1(23):1-5.
- Ondrey F, Wright S. Neoplasma of the nasopharynx. In: Snow J, Ballenger J, editors. *Ballenger's otorhinolaryngology head and neck surgery*. Pennsylvania: BC Decker; 2006.
- Zheng Jie. Energy metabolism of cancer: Glycolysis versus oxidative phosphorylation (Review). *Oncology Letters*. 2012;4(6):1151-7.
- Jang M, Kim SS, Lee J. Cancer cell metabolism: implications for therapeutic targets. *Exp Mol Med*. 2013;e45:1-8.
- Lopez-Lazaro M. The warburg effect: why and how do cancer cells activate glycolysis in the presence of oxygen? *Anticancer Agents Med Chem*. 2008;8(3):305-12.
- Walenta S, Wetterling M, Lehrke M, Schwickert G, SundfØr K, Rofstad EK, et al. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. *Cancer Research*. 2000;60(4):916-21.
- Tessem MB, Swanson MG, Keshari KR, Albers MJ, Joun D, Tabatabai ZL, et al. Evaluation of lactate and alanine as metabolic biomarkers of prostate cancer using <sup>1</sup>H HR-MAS spectroscopy of biopsy tissues. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;60(3):510-6.
- Romero-Garcia S, Moreno-Altamirano MMB, Prado-Garcia H, Sánchez-García FJ. Lactate contribution to the tumor microenvironment: mechanisms, effects on immune cells and therapeutic relevance. *Frontiers in Immunology*. 2016;7(52):1-11.
- Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chin J Cancer*. 2012;31(4):185-96.
- Christanti J, Prasetyo A. Tingkat ketahanan hidup penderita kanker nasofaring pada berbagai modalitas Terapi M Med Indonesia. 2012; 46(2):138-46.
- Tian YM, Tian YH, Zeng L, Liu S, Guan Y, Lu TX, et al. Prognostic model for survival of local recurrent nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. *Br J Cancer [Clinical Study]*. 2013;110(2):297-303.
- Lu X, Wang F-L, Guo X, Wang L, Zhang H-B, Xia W-X, et al. Favorable prognosis of female patients with nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Journal of Cancer*. 2013;32(5):283-8.
- Zeng L, Tian Y-M, Huang Y, Sun X-M, Wang F-H, Deng X-W, et al. Retrospective analysis of 234 nasopharyngeal carcinoma patients with distant metastasis at initial diagnosis: therapeutic approaches and prognostic factors. *PloS one*. 2014;9(9):e108070.
- Freed-Pastor WA, Prives C. Mutant p53: one name, many proteins. *Genes & development*. 2012; 26(12):1268-86.
- Sun G, Zhang J, Ma X, Wang Y, Cheng Y, Hu W. Overexpression of wild-type p53-induced phosphatase 1 confers poor prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Pathology & Oncology Research*. 2015; 21(2):283-91.
- Yip KW, Shi W, Pintilie M, Martin JD, Mocanu JD, Wong D, et al. Prognostic significance of the Epstein-Barr Virus, p53, Bcl-2, and survivin in nasopharyngeal cancer. *Clinical Cancer Research*. 2006; 12(19):5726-32.
- Ziello JE, Jovin IS, Huang Y. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 2007;80(2):51-60.

18. Shi D, Xie F, Zhang Y, Tian Y, Chen W, Fu L, et al. TFAP2A regulates nasopharyngeal carcinoma growth and survival by targeting HIF-1 $\alpha$  signaling pathway. *Cancer Prevention Research*. 2014;7(2):266-77.
19. Gong L, Zhang W, Zhou J, Lu J, Xiong H, Shi X, et al. Prognostic value of HIFs expression in head and neck cancer: a systematic review. *PLoS ONE*. 2013; 8(9):e75094.
20. Doherty JR, Cleveland JL. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(9):3685-92.
21. Brizel DM, Schroeder T, Scher RL, Walenta S, Clough RW, Dewhirst MW, et al. Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(2):349-53.
22. Hirschhaeuser F, Sattler UGA, Mueller-Klieser W. Lactate: a metabolic key player in cancer. *Cancer Research*. 2011; 71(22):6921-5.
23. Walenta S, Mueller-Klieser WF. Lactate: mirror and motor of tumor malignancy. *Semin Radiat Oncol*. 2004; 14(3):267-74.
24. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate. *Mayo Clinic proceedings*. 2013;88(10):1127-40.
25. Phipers B, Pierce JT. Lactate physiology in health and disease. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2006; 6(3):128-32.
26. Walenta S, Salameh A, Lyng H, Evensen JF, Mitze M, Rofstad EK, et al. Correlation of high lactate levels in head and neck tumors with incidence of metastasis. *Am J Pathol*. 1997;150(2):409-15.
27. Stern R. Hyaluronidases in cancer biology. *Semin Cancer Biol*. 2008; 18(4):207-20.
28. Draoui N, Feron O. Lactate shuttles at a glance: from physiological paradigms to anti-cancer treatments. *Disease Models & Mechanisms*. 2011;4(6):727-32.