

TESIS

**EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP RESPON
PENGobatan PASIEN KARSINOMA NASOFARING YANG
MENJALANI KEMOTERAPI**



dr. Dewangga Leonita

04092722125002

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2024**

TESIS

EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP RESPON PENGOBATAN PASIEN KARSINOMA NASOFARING YANG MENJALANI KEMOTERAPI

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh
Gelar Dokter Spesialis Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher
pada
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



dr. Dewangga Leonita

04092722125002

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

TESIS

EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP RESPON
PENGobatan PASIEN KARSINOMA NASOFARING YANG
MENJALANI KEMOTERAPI

Oleh:

dr. Dewangga Leonita

04092722125002

Telah diterima dan disetujui sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher di Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Pembimbing:

dr. Denny Satria Utama, M.Si. Med, FICS, Sp.T.H.T.B.K.L.Subsp.Oto.(K)

Pembimbing I

dr. Eriza, Sp.T.H.T.B.K.L.Subsp.Onk.(K), FICS

Pembimbing II

Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M. Kes

Pembimbing III


(.....)
Eriza
.....
.....

Palembang, 29 Oktober 2024
Mengetahui,

Ketua Bagian IK THTBKL
FK Unsri/RSMH Palembang


dr. Denny Satria Utama, M.Si. Med,
FICS, Sp.T.H.T.B.K.L.Subsp.Onk.(K)
NIP.197811242010121001

Ketua Program Studi IK THTBKL
FK Unsri/RSMH Palembang


dr. Puspa Zuleika, Sp.T.H.T.B.K.L.
Subsp.B.E.(K), M.Kes, FICS
NIP.197810072008122001

SURAT KETERANGAN PENGECEKAN SIMILARITY

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : dr. Dewangga leonita
Nim : 04092722125002
Prodi : Ilmu Kesehatan THT-BKL (Sp-1)

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan similarity Skripsi/Tesis/Disertasi/Lap. Penelitian yang berjudul EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP RESPON PENGOBATAN PASIEN KARSINOMA NASOFARING YANG MENJALANI KEMOTERAPI adalah 19 %.

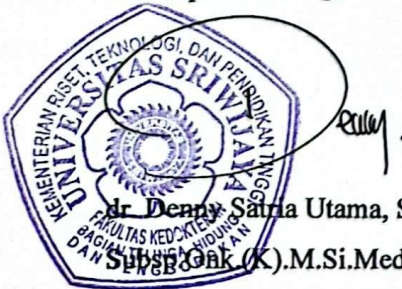
Dicek oleh operator *1. Dosen Pembimbing

2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggung jawabkan.

Palembang, 18 Desember 2024

Menyetujui
Dosen pembimbing,



dr. Denny Satria Utama, Sp.T.H.T.B.K.L.,
Spesialistik (K).M.Si.Med., FICS
NIP.197811242010121001

Yang menyatakan,



dr. Dewangga leonita
NIM. 04092722125002

***Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity**

ABSTRAK

EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP RESPON PENGOBATAN PASIEN KARSINOMA NASOFARING YANG MENJALANI KEMOTERAPI

Dewangga Leonita, Denny Satria Utama, Eriza, Debby Handayati
Harahap

Bagian Ilmu KTHTBKL Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
KSM IKHTHTBKL RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Latar Belakang: Pendekatan pengobatan standar saat ini untuk KNF adalah radioterapi saja atau dengan kemoterapi bersamaan. Pada pasien yang menerima kemoterapi, vitamin D berkorelasi terbalik dengan persentase respon komplisit patologis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian suplementasi vitamin D terhadap respon pengobatan pada pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi.

Metode: Penelitian *quasi experimental* telah dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sejak April hingga Oktober 2024. Didapatkan total 26 sampel pasien yang baru terdiagnosis karsinoma nasofaring dan menjalani kemoterapi yang memenuhi kriteria penelitian. Dosis vitamin D yang diberikan adalah 2000 IU dan respon pengobatan dievaluasi setelah kemoterapi 3 seri.

Hasil: Respon pengobatan terbanyak adalah *complete response* (50%), diikuti dengan *partial response* (23,1%) serta *progressive disease* dan *stable disease* masing-masing 7,7%. Respon terapi kedua intervensi tidak menunjukkan hasil yang bermakna ($p = 0,207$) namun *complete response* lebih banyak ditemukan pada kelompok kemoterapi + vitamin D (75%) dibandingkan kelompok kemoterapi saja (36,4%) dan *progressive disease* hanya ditemukan pada kelompok kemoterapi saja (18,2%).

Simpulan: Penambahan suplementasi vitamin D 2000 IU pada kemoterapi selama 3 seri belum menunjukkan hasil yang bermakna terhadap respon pengobatan pada pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi.

Kata Kunci: KNF, kemoterapi, respon pengobatan, suplementasi, vitamin D

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON THERAPY RESPONSE OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY

**Dewangga Leonita, Denny Satria Utama, Eriza, Debby Handayati
Harahap**

***Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery
Mohammad Hoesin Hospital/Faculty of Medicine Sriwijaya University***

Background: The current standard therapy approach for NPC is radiotherapy alone or with concurrent chemotherapy. In patients receiving chemotherapy, vitamin D is inversely correlated with the percentage of pathological complete response. This study aims to determine the effectiveness of vitamin D supplementation on therapy response in nasopharyngeal carcinoma patients with chemotherapy.

Methods: A quasi-experimental study was undertaken at Dr. Mohammad Hoesin Hospital, Palembang from April to October 2024. A total of 26 samples of patients newly diagnosed with nasopharyngeal carcinoma and receiving chemotherapy who met the study criteria were obtained. The dose of vitamin D intervention was 2000 IU and the therapy response was evaluated after 3 series of chemotherapy.

Results: The highest therapy response was complete response (50%), followed by partial response (23.1%) and progressive disease and stable disease each 7.7%. The therapy response of both interventions did not show significant results ($p = 0.207$) but complete response was more common in the chemotherapy add on vitamin D group (75%) compared to the chemotherapy group (36.4%) and progressive disease was only found in the chemotherapy group (18.2%).

Conclusion: Add on supplementation of 2000 IU vitamin D in chemotherapy for 3 series has not shown significant results on therapy response in nasopharyngeal carcinoma patients with chemotherapy.

Keywords: Chemotherapy, NPC, therapy response, supplementation, vitamin D

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena hanya dengan nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis bisa menyelesaikan penulisan Tesis ini. Dan tak lupa pula Shalawat serta salam semoga tetap terlimpahkan kepada junjungan kita Nabi besar Muhammad SAW, sang pembawa kabar gembira dan sebaik-baiknya tauladan bagi yang mengharap Rahmat dan Hidayah-Nya.

Selama proses penulisan Tesis ini, begitu banyak bantuan dan dukungan yang diterima penulis dari berbagai pihak, untuk itu dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada dr. Denny Satria Utama, M.Si. Med, FICS, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp.Onk.(K), dr. Eriza, Sp.T.H.T.B.K.L.Subsp.Onk.(K), FICS dan Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M. Kes selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, masukan, juga tambahan referensi serta ilmunya dan dengan penuh sabar dan penuh perhatian dalam penulisan Tesis ini. Kepada seluruh staf pengajar pendidik Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan waktunya, ilmu serta bimbingan selama saya menjalani pendidikan residensi.

Terima kasih juga kepada senior yang telah membimbing dan mengajari saya selama menjalani masa pendidikan dan juga rekan-rekan residen, staff TU, terima kasih atas bantuan dan kerja samanya selama ini. Serta keluarga besar saya, mama Nunung dan mami Helmi Yenie, bapak Budi Suyitno dan papi Yasrizal Jasir, terima kasih atas doa dan dukungannya, baik moril maupun materiil. Terima kasih atas kesabaran dan kasih sayang yang selama ini telah dicurahkan. Orang-orang tersayangku, Yudha Fadhol Arafah Yasrizal, terima kasih atas doa, ridho, kesabaran dan dukungan dalam segala hal. Terima kasih sudah menjadi suami dan ayah yang luar biasa, dan putraku Zaydan Muhammad Rafli Arafah yang sudah menjadi anak baik dan membanggakan, terima kasih ya nak sudah sabar dan ikut berjuang selama 4 tahun ini, setelah ini kita sama-sama terus ya. Serta kakak, uni dan adik-adik iparku tersayang terima kasih atas dukungan kalian semua.

Akhir kata penulis mohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala kesalahan baik yang sengaja maupun tidak disengaja selama menjalani pendidikan di program studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya maupun selama penulisan Tesis ini. Semoga Allah SWT mengampuni segala kesalahan dan menunjukkan jalan yang lurus dan benar kepada kita semua. Amin.

Palembang, 29 Oktober 2024

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
ABSTRAK	iv
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Hipotesis Penelitian	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.4.1 Tujuan Umum	4
1.4.2. Tujuan Khusus	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Manfaat Akademik	5
1.5.2 Manfaat untuk Bidang Penelitian	5
1.5.3 Manfaat Klinis	5
1.6 Keaslian Penelitian.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Karsinoma Nasofaring	8
2.1.1 Definisi	8
2.1.2 Epidemiologi	8
2.1.3 Patogenesis	10
2.1.4 Penegakkan Diagnosis.....	13
2.1.5 Diagnosis Banding	18
2.1.6 Tatalaksana.....	18
2.1.7 Prognosis	24
2.2 Vitamin D	24
2.2.1 Peran Vitamin D	25
2.2.2 Mekanisme Kerja Vitamin D	26
2.2.3 Klasifikasi Kekurangan Vitamin D	30
2.2.4 Suplementasi Vitamin D	36

2.3 Peran Vitamin D Terhadap Pasien Karsinoma Nasofaring yang Menjalani Kemoterapi	47
2.4 Kerangka Teori	56
2.5 Kerangka Konsep.....	57
BAB III METODE PENELITIAN	58
3.1 Desain Penelitian	58
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	58
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	58
3.3.1 Populasi Penelitian	58
3.3.2 Sampel Penelitian.....	58
3.4 Kriteria Penelitian	58
3.4.1 Kriteria Inklusi	58
3.4.2 Kriteria Eksklusi	59
3.5 Besar Sampel Penelitian	59
3.6 Variabel Penelitian.....	60
3.7 Cara Pengambilan Sampel.....	60
3.8 Definisi Operasional	61
3.9 Pengumpulan Data dan Analisis Statistik	65
3.9.1 Pengumpulan Data	65
3.9.2 Analisis Statistik.....	65
3.9.2.1 Analisis Univariat	65
3.9.2.2 Analisis Bivariat	65
3.10 Alur Penelitian	66
3.11 Jadwal Penelitian	67
BAB IV HASIL PENELITIAN	68
4.1 Karakteristik Sosiodemografi Sampel Penelitian	68
4.2 Karakteristik Klinis Sampel Penelitian.....	68
4.3 Vitamin D	70
4.4 Efektivitas Suplementasi Vitamin D 2000 IU terhadap Respon Pengobatan Pasien Karsinoma Nasofaring yang Menjalani Kemoterapi.....	70
BAB V PEMBAHASAN.....	73
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	79
6.1 SIMPULAN.....	79
6.2 SARAN.....	79
DAFTAR PUSTAKA	80

LAMPIRAN91

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Distribusi global kejadian karsinoma nasofaring pada tahun 2018 .	9
Gambar 2. 2 Model hipotesis patogenesis karsinoma nasofaring	11
Gambar 2. 3 Gambaran mikroskopik karsinoma nasofaringeal	17
Gambar 2. 4 Bentuk vitamin D3	24
Gambar 2. 5 Aktivasi dan jalur molekular vitamin D.....	27
Gambar 2. 6 Mekanisme Kerja Vitamin D	50
Gambar 2. 7 Mekanisme molekuler peran Vitamin D terkait sel tumor	50
Gambar 2. 8 Kerangka Teori	56
Gambar 2. 9 Kerangka Konsep.....	57
Gambar 3. 1 Alur Penelitian... ..	68

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1 Tabel penelitian mengenai hubungan vitamin D dengan keganasan	5
Tabel 2. 1 Faktor risiko dan faktor preventif terjadinya karsinoma nasofaring...	12
Tabel 2. 2 Perbandingan sistem klasifikasi stadium karsinoma nasofaring menurut sistem TNM UICC/AJCC edisi ke-7 dan ke-8.....	16
Tabel 2. 3 Kadar vitamin D dan 25(OH)D berdasarkan kadar serum manusia dewasa	32
Tabel 2. 4 Tanda oseous defisiensi vitamin D.....	34
Tabel 2. 5 Tanda radiologi defisiensi vitamin D	34
Tabel 2. 6 Sumber vitamin D ₂ dan D ₃	37
Tabel 2. 7 Rekomendasi intake vitamin D.....	38
Tabel 2. 8 Strategi pengobatan dan preventif defisiensi vitamin D.....	40
Tabel 3. 1 Definisi Operasional.	61
Tabel 4.1 Karakteristik Sosiodemografi Sampel Penelitian... ..	69
Tabel 4.2 Karakteristik Klinis Sampel Penelitian.	69
Tabel 4.3 Kadar Vitamin D Sampel Penelitian.....	70
Tabel 4.4 Karakteristik Klinis Sesudah Intervensi	71
Tabel 4.5 Kadar Vitamin D Sesudah Penelitian	71
Tabel 4.6 Efektivitas Suplementasi Vitamin D 2000 IU terhadap Perubahan Karakteristik Klinis.	72
Tabel 4.7 Efektivitas Suplementasi Vitamin D 2000 IU terhadap Respon Pengobatan Pasien Karsinoma Nasofaring yang Menjalani Kemoterapi.....	72

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah tumor ganas yang berasal dari epitel dan lapisan mukosa nasofaring dengan predileksi tersering di fossa Rosenmuller.^{1,2,3} Jaringan tumor KNF terdiri dari sel yang berdiferensiasi buruk atau yang tidak berdiferensiasi dengan insidensi penyebaran limfatik dan hematogen yang tinggi.⁴ Karsinoma nasofaring adalah kanker kepala dan leher ganas dengan gambaran klinis, demografis, dan geografis yang berbeda dari keganasan epitel kepala dan leher lainnya.^{5,6} Variasi besar di antara geografis daerah dan predisposisi etnis menunjukkan sifat kompleks etiologi KNF.^{2,7} Karsinoma nasofaring terjadi karena interaksi antara faktor genetik, infeksi virus Epstein Barr (EBV), serta faktor lingkungan seperti paparan karsinogenik, asap, dan makanan yang mengandung nitrosamine seperti ikan asin.^{1,7,8}

Karsinoma nasofaring menempati urutan ke-23 dari seluruh keganasan di dunia, dengan sekitar 80.000 kasus baru KNF didiagnosis setiap tahunnya.^{1,8,9} Meskipun jarang terjadi di sebagian besar wilayah dunia, KNF merupakan salah satu kanker yang paling umum di Asia Tenggara dan China.⁸ Pria cenderung mengalami KNF tiga kali lebih besar daripada wanita, dengan kejadian tahunan KNF adalah 2,2/100.000 orang pada pria dan 0,8/100.000 orang pada wanita, sedangkan insidensi tertinggi terjadi pada usia 50 hingga 60 tahun.^{9,10} Karsinoma nasofaring menempati urutan ke-5 dari seluruh keganasan di Indonesia, dan menduduki peringkat pertama pada divisi keganasan kepala dan leher.^{1,9} Angka kejadian KNF di Indonesia mencapai 4,7 per 100.000 penduduk per tahun, dan tertinggi pada dekade 4-5 dengan perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 2-3:1.¹ Di Indonesia, KNF adalah kanker umum ketiga pada laki-laki dengan tingkat kejadian tahunan sesuai standar usia 10,5/100.000 laki-laki.¹⁰ Insiden di antara anak dan remaja sangat bervariasi di antara berbagai wilayah dan ras, 0,1-2,3% dari semua KNF di Indonesia, dan 2-18% di negara lain.¹¹

Pasien KNF masa anak dan remaja dikaitkan dengan penyakit lokal-regional lanjut pada diagnosis pertama dan prevalensi metastasis jauh yang tinggi.¹¹ Pembesaran leher sering terjadi (60%-97,5%) pada KNF. Metastasis tumor ke kelenjar getah bening leher dapat terjadi unilateral atau bilateral.¹ Pertumbuhan tumor dapat meluas ke rongga tengkorak melalui foramen laserum yang mengenai kelompok anterior atau posterior dan mengakibatkan kelainan saraf kranial.^{1,7} Metastasis jauh ke tulang terlihat pada 3-6% kasus pada presentasi awal dan dapat terjadi pada 18-50% kasus selama perjalanan penyakit.⁷

Karsinoma nasofaring sulit didiagnosis secara dini karena lokasinya. Gejala KNF berhubungan dengan lokasi tumor primer, infiltrasi tumor ke struktur sekitar nasofaring, atau metastasis kelenjar getah bening. Massa di nasofaring dapat menyebabkan gejala hidung seperti hidung tersumbat dan pilek. Ulserasi tumor akan menyebabkan epistaksis. Gejala telinga timbul akibat perluasan massa di sekitar tuba Eustachius yang menyebabkan timbulnya cairan di telinga tengah, tuli konduktif unilateral, otalgia, dan tinnitus.^{1,7}

Diagnosis pasti ditegakkan dengan biopsi endoskopi. Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) nasofaring, dasar tengkorak, dan leher adalah teknik pencitraan pilihan. Pada pasien dengan tahap nodal N3 lanjut dan atau bukti klinis dari metastasis jauh, pemeriksaan *Positron Emission Tomography-Sinar X Computed Tomography* (PET-CT) dapat dilakukan.¹² Saat ini, *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan KNF menjadi karsinoma sel skuamosa keratinisasi (sporadik), karsinoma non-keratinisasi, termasuk varian berdiferensiasi dan tidak berdiferensiasi, serta *squamous cell carcinoma* (SCC) basaloid.^{2,7,8} Studi terbaru menunjukkan bahwa lingkungan mikroinflamasi penting dalam perkembangan tumor. Proses kontradiktif dari antigen dan antibodi ikut berperan pada semua tahap perkembangan tumor.¹³

Karsinoma nasofaring bersifat kemosenitif dan radiosensitif.^{4,8,12} Karena lokasi anatomi dari KNF, radioterapi adalah cara pengobatan utama untuk pasien dengan KNF, pembedahan biasanya terbatas pada biopsi.^{9,14} Pembedahan tidak berperan dalam mengobati KNF primer tetapi dapat membantu menghilangkan sisa kelenjar leher setelah radiasi.¹⁴ Pendekatan pengobatan standar saat ini untuk KNF, menurut pedoman internasional, adalah radioterapi saja atau dengan kemoterapi

bersamaan.^{8,9} Terapi pada KNF diberikan untuk mengurangi perkembangan tumor, yang juga erat kaitannya dengan stadium.^{1,10} Tingkat kelangsungan hidup KNF tergantung pada beberapa faktor, seperti agresivitas sel tumor berdasarkan ekspansi tumor, ekspansi ke kelenjar getah bening colli, metastasis jauh, serta karakteristik pasien, usia, ras, dan jenis kelamin. Kondisi pasien dan faktor tumor mempengaruhi tingkat kelangsungan hidup KNF. Usia berkaitan dengan proses karsinogenesis yang terdiri dari beberapa mekanisme, yaitu akumulasi sel di dalam jaringan pada proses karsinogenesis terjadi pada stadium lanjut dan dapat terjadi perubahan hemostasis, sistem imun, dan endokrin.¹

Kekurangan vitamin D sangat sering terjadi pada populasi umum (sekitar 50%) dan bahkan lebih pada pasien kanker.^{15,16,17} Hasil penelitian terbaru menunjukkan efek perlindungan vitamin D pada kanker.⁶ Pedoman saat ini merekomendasikan suplemen harian vitamin D yang bervariasi. Dalam uji coba secara acak dengan dosis vitamin D tinggi, risiko kanker secara keseluruhan berkurang.¹⁵ Asupan simultan peningkatan dosis vitamin D dalam makanan atau dalam bentuk suplemen makanan mengurangi risiko terkena kanker.¹⁸

Vitamin D bertindak sebagai pengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel yang efektif pada sel kanker. Mekanisme vitamin D dalam mengurangi invasi tumor dan kecenderungan untuk bermetastasis, akan mempengaruhi sifat imunomodulator yang dapat berkontribusi untuk mengurangi penyakit metastatik dan mencegah perkembangan kanker menjadi fatal. Dalam suatu percobaan *in vitro* dan percontohan klinis, didapatkan bahwa suplemen vitamin D dapat menginduksi atau meningkatkan diferensiasi sel kanker.¹⁶

Pada pasien yang menerima kemoterapi, vitamin D berkorelasi terbalik dengan persentase respon komplis patologis, sebagai suatu faktor prognostik yang kuat, dan dapat dijelaskan oleh potensi efek antikanker vitamin D.¹⁵ Vitamin D dianggap sebagai zat yang menjanjikan untuk menangkal beberapa perubahan epigenetik terkait karsinogenesis, yang meningkatkan ekspresi gen tumor dan mengurangi gen penekan tumor. Vitamin D mempengaruhi proliferasi sel kanker pada stadium yang berbeda, lingkungan, termasuk sel imun dan fibroblast, serta mengatasi beberapa jalur yang relevan dengan tumor.¹⁷

Berdasarkan uraian di atas, telah dijelaskan peran vitamin D dalam pencegahan kanker, mempengaruhi respon terhadap agen kemoterapi, mencegah efek samping serius selama terapi kanker dan meningkatkan efektivitas terapi pada pasien kanker. Namun dewasa ini belum ada penelitian mengenai efek langsung dari suplementasi vitamin D terhadap *outcome* pasien karsinoma nasofaring. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti efektivitas suplementasi vitamin D terhadap respon pengobatan pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efektivitas pemberian suplementasi vitamin D terhadap respon pengobatan pada pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi?

1.3 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut:

H_0 : Pemberian suplementasi vitamin D tidak efektif terhadap respon pengobatan pada pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi.

H_1 : Pemberian suplementasi vitamin D efektif terhadap respon pengobatan pada pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas pemberian suplementasi vitamin D terhadap respon pengobatan pada pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran sosiodemografi pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi di bagian Onkologi THTBKL RSMH Palembang.
2. Mengetahui gambaran kadar vitamin D serum pada pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi di bagian Onkologi THTBKL RSMH Palembang.

3. Mengetahui respon pengobatan pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi di bagian Onkologi THTBKL RSMH Palembang.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada kalangan akademisi mengenai efektivitas pemberian vitamin D terhadap respon pengobatan pada pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi.

1.5.2 Manfaat untuk Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan sebagai data dasar pada penelitian lebih lanjut untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi respon pengobatan pada pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi.

1.5.3 Manfaat Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah referensi bagi klinisi dalam memberikan pilihan pengobatan tambahan pada pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi.

1.6 Keaslian Penelitian

Belum ada penelitian sebelumnya mengenai efektivitas suplementasi vitamin D terhadap respon pengobatan pasien karsinoma nasofaring yang menjalani kemoterapi. Beberapa penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan hubungan vitamin D dengan keganasan yang telah dilaporkan adalah sebagai berikut:

Tabel 1. 1 Tabel penelitian mengenai hubungan vitamin D dengan keganasan

Peneliti (Tahun)	Judul	Metode	Hasil
Shin DY, dkk (2014)	<i>Serum 25-hydroxyvitamin D levels correlate with EGFR mutational status in pulmonary adenocarcinoma</i>	Penelitian epidemiologi mencakup 135 pasien adenokarsinoma paru yang dievaluasi kadar 25(OH)D serum antara Januari	Pasien dengan kadar 25(OH)D yang rendah berkaitan dengan mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru.

		2011 dan Agustus 2013 di Rumah Sakit Pusat Kanker Korea.	
Chartron, E, dkk (2021)	<i>A Phase II Multicenter Trial on High-Dose Vitamin D Supplementation for the Correction of Vitamin D Insufficiency in Patients with Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy</i>	Penelitian <i>pahse-II, open label, non-randomized, multicenter</i> terhadap 45 pasien BC yang menjalani kemoterapi adjuvant dari Juni 2013 hingga Juni 2014 pada 2 center studi.	Rejimen VD dosis tinggi meningkatkan persentase konsentrasi serum 25-OH VD normalisasi pada pasien dengan BC yang menjalani kemoterapi ajuvan, menurunkan resiko osteoporosis dan morbiditas akibat kelainan skeletal.
Gnagnerella, P, dkk (2021)	<i>Vitamin D Supplementation and Cancer Mortality: Narrative Review of Observational Studies and Clinical Trials</i>	<i>Systematic Literature Review</i> dari studi RCT dan Ob mengenai efek suplementasi vitamin D terhadap mortalitas kanker.	VDS memiliki potensi sebagai pengobatan untuk meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien kanker.
Henn, M, dkk (2022)	<i>Vitamin D in Cancer Prevention: Gaps in Current Knowledge and Room for Hope</i>	<i>Systematic Literature Review</i>	Pemberian intervensi suplementasi Vit.D memiliki harapan utnuk menurunkan kejadian kanker namun masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk optimalisasi dosis suplemen agar tidak menjadi dosis toksik.
Flip-Psurka, B, dkk (2022)	<i>Vitamin D, Th17 Lymphocytes, and Breast Cancer</i>	<i>Review</i>	Vitamin D, dan bentuk hormon aktifnya-kalsitriol, dapat

			<p>memengaruhi hampir setiap sel dalam tubuh, termasuk sel-sel pembentuk tumor, sehingga pemberian suplemen Vit.D memungkinkan membantu kesuksesan terapi kanker.</p> <p>Data yang disajikan menunjukkan bahwa efek vitamin D3 pada perkembangan kanker payudara tergantung pada banyak faktor, seperti usia, status menopause, atau obesitas.</p>
--	--	--	--

DAFTAR PUSTAKA

1. Adriana R, Dewi YA, Samiadi D, et al. Survival analysis of nasopharyngeal carcinoma in Hasan Sadikin Hospital. *International Journal of Nasopharyngeal Carcinoma (IJNPC)*. 2019;01(01):03-6.
2. Korkmaz M, Eryilmaz MK, Kocak MZ, et al. The goal of primary therapy in non-metastatic nasopharyngeal cancer should be radiological complete response. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*. 2022;38(79):1-7.
3. Lu Y, Huang H, Yang H, et al. Maintenance therapy improves the survival outcomes of patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma responding to first-line chemotherapy: a multicenter, randomized controlled clinical study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2022:1-12.
4. Kim YS, Kim BS, Jung SL, et al. Radiation therapy combined with (or without) cisplatin-based chemotherapy for patients with nasopharyngeal cancer: 15-years experience of a single institution in Korea. *Cancer Res Treat*. 2008;40(4):155-63.
5. Paiar F, Cataldo VD, Zei G, et al. Role of chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Oncology Reviews*. 2012;6(1):1-6.
6. Shin DY, Kim S, Park S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels correlate with EGFR mutational status in pulmonary adenocarcinoma. *Endocrine-Related Cancer*. 2014;21:715-21.
7. Cetindag MF, Ozsavran AY, Yalcin B, et al. The results of nasopharyngeal cancer patients treated by simultaneous integrated boost technique and concomitant chemotherapy. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019;49:558-565.
8. Ameri A, Mortazavi N, Kashi ASY, et al. Clinical outcome and prognostic factors for nasopharyngeal carcinoma: a single institution study in Iran. *Int J Cancer Manag*. 2017;10(3):1-5.
9. Utama DS, Eriza, Wijaya BS, et al. Relationship between CD-8 expression to treatment response in nasopharyngeal carcinoma patient after neoadjuvant chemotherapy in Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang.

- Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine & Translational Research. 2020;1572-85.
10. Hutajulu SH, Howdon D, Hariadi KWT, et al. Survival outcome and prognostic factors of patients with nasopharyngeal cancer in Yogyakarta, Indonesia: a hospital-based retrospective study. *Plos One*. 2021;16(2):1-20.
 11. Liu W, Tang Y, Gao L, Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents – a single institution experience of 158 patients. *Radiation Oncology*. 2014;9(274):1-7.
 12. Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Annals of Oncology*. 2010;21(7):308-12.
 13. Liang T, Xiao D, Lu S, et al. Prognostic value of a serum panel of inflammatory factors in non-metastatic nasopharyngeal carcinoma patients undergoing radical radiotherapy with adjuvant chemotherapy. *Cancer Management and Research*. 2022;14:2763-72.
 14. Liu MT, Hsleh CY, Chang TH, et al. Prognostic factors affecting the outcome of nasopharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33(10):501-8.
 15. Chartron E, Firmin N, Touraine C, et al. A phase II multicenter trial on high-dose vitamin D supplementation for the correction of vitamin D insufficiency in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Nutrients*. 2021;13(4429):1-12.
 16. Gnagnarella P, Muzio V, Caini S, et al. Vitamin D supplementation and cancer mortality: a narrative review of observational studies and clinical trials. *Nutrients*. 2021;13(3285):1-17.
 17. Henn M, Gorgojo VM, Moreno JMM. Vitamin D in cancer prevention: gaps in current knowledge and room of hope. *Nutrients*. 2022;14(4512):1-32.
 18. Psurska BF, Zachary H, Stzykalska A, et al. Vitamin D, Th17 lymphocytes, and breast cancer. *Cancers*. 2022;14(3649):1-42.
 19. Shah AB, Nagalli S. *Nasopharyngeal Carcinoma*. StatPearls Publishing. 2022.
 20. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*. 2016;387:1012-24.

21. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*. 2019;394:64-80.
22. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chin J. Cancer*. 2012;31(4):185-96.
23. Handayani R, Dewi YA, Madani DZ. Prevalence of Nasopharyngeal Carcinoma Patients in The Department of ORL-HNS Hasan Sadikin General Hospital 2010-2017. *International Journal of Nasopharyngeal Carcinoma*. 2020;2:1-3.
24. Wong KCW, Hui EP, Lo KW, Lam WKJ, Johnson D, Tao Q, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(11):679-695.
25. Chang ET, Ye WY, Zeng YX, Adami HO. The Evolving Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30:1035-47.
26. Wu L, Li C, Pan L. Nasopharyngeal carcinoma: A review of current updates. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;15:3687-92.
27. de Castro L & Castillo-Peinado LS. Analytical Aspects of Vitamin D. 2017;3: 1-29.
28. McCulloch PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J Ster Biochem Mol Biol*. 2019; 189:228-39.
29. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of Vitamin D status and Vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: A randomized double-blind clinical trial. *Plos One*. 2013; 8:58-72.
30. Kimball SM, Mirhosseini N, Holick MF. Evaluation of vitamin D3 intakes up to 15,000 international units/day and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations up to 300 nmol/L on calcium metabolism in a community setting. *Dermatoendocrinol*. 2017;9:213-9.

31. Holick, Michael F, Wacker M. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5: 51–108.
32. Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology* 2016; 134: 123–39.
33. Jones G. Metabolism and biomarkers of Vitamin D. *Scand J Clin Lab Invest.* 2017; 72: 7–13.
34. Kamao M, Tatematsu S, Hatakeyama S, Sakaki T, Sawada N, Inouye K, et al. C-3 epimerization of vitamin D3 metabolites and further metabolism of C-3 epimers: 25-hydroxyvitamin D3 is metabolized to 3-epi-25-hydroxyvitamin D3 and subsequently metabolized through C-1 α or C-24 hydroxylation. *J Biol Chem.* 2018; 279: 15897–907.
35. Baecher S, Leinenbach A, Wright JA, Pongratz S, Kobold U, Thiele R. Simultaneous quantification of four vitamin D metabolites in human serum using high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for vitamin D profiling. *Clin Biochem.* 2018; 45: 1491–6.
36. Kaufmann M, Gallagher JC, Peacock M, Schlingmann KP, Konrad M, DeLuca HF, et al. Clinical utility of simultaneous quantitation of 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D by LC–MS/MS involving derivatization with DMEQ-TAD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 99: 2567–74.
37. Berg AH, Powe CE, Evans MK, Wenger J, Ortiz G, Zonderman AB, et al. 24,25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D status of community-dwelling black and white Americans. *Clin Chem.* 2015; 61: 877–84.
38. Cashman KD, Hayes A, Galvin K, Merkel J, Jones G, Kaufmann M, et al. Significance of serum 24,25-dihydroxyvitamin D in the assessment of vitamin D status: a double-edged sword? *Clin Chem.* 2015; 61: 636–45.
39. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014; 21:319– 29.
40. Poongkodi K. Causes and Treatment of Vitamin D Deficiency. 2017;1:1-15.

41. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, van der Veer E, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. *Eur J Nutr.* 2013; 52:1115-25.
42. Heath AK, Williamson EJ, Ebeling PR, Kvaskoff D, Eyles DW, English DR. Measurements of 25-hydroxyvitamin D concentrations in archived dried blood spots are reliable and accurately reflect those in plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 3319–24.
43. Hoeller U, Baur M, Roos FF, Brennan L, Daniel H, Fallaize R, et al. Application of dried blood spots to determine vitamin D status in a large nutritional study with unsupervised sampling: The Food4Me project. *Br J Nutr.* 2016; 115: 202–11.
44. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144: 132–7.
45. Ogawa S, Ooki S, Shinoda K, Higashi T. Analysis of urinary vitamin D3 metabolites by liquid chromatography/tandem mass spectrometry with ESI-enhancing and stable isotope-coded derivatization. *Anal Bioanal Chem.* 2014; 406: 6647–54.
46. Müller MJ, Volmer DA. Mass spectrometric profiling of vitamin D metabolites beyond 25-hydroxyvitamin D. *Clin Chem.* 2015; 61: 1033–48.
47. Mena-Bravo A, Calderón-Santiago M, Luque de Castro MD, Priego-Capote F. Stability study for analysis of vitamin D and metabolites in human serum by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 2018; 2:1-8.
48. Aloia J, Mikhail M, Dhaliwal R, Shieh A, Usera G, Stolberg A, et al. Free 25(OH)D and the vitamin D paradox in African Americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100: 3356–63.
49. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144 Pt A: 138–45.
50. Kiely M, Hemmingway A, O’Callaghan KM. Vitamin D in pregnancy: current perspectives and future directions. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017;9:145–54.

51. Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr* 2016;12:647–68.
52. Zhao Y, Yu Y, Li H, Chang Z, Li Y, Duan Y, et al. Vitamin D status and the prevalence of deficiency in lactating women from eight provinces and municipalities in China. *PLoS One* 2017;12:378-83.
53. Mellati AA, Sharifi F, Faghihzade S, Mousaviviri SA, Chiti H, Kazemi SAN. Vitamin D status and its associations with components of metabolic syndrome in healthy children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:641–8.
54. Awadh AA, Hilleman DE, Knezevich E, Malesker MA, Gallagher JC. Vitamin D supplements: The pharmacists' perspective. *J Am Pharm Assoc.* 2021;61:191-201.
55. Rakuša ZT, Roškar R. Vitamin D in Supplements and Medicines. 2017;4: 1-19.
56. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens* 2018;24:9-15.
57. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ.* 2014; 348: 2035-47..
58. Temova Ž, Roškar R. Shelf life after opening of prescription medicines and supplements with vitamin D3 for paediatric use. *Eur J Hosp Pharm.* 2017;24:115–9.
59. Jakobsen J, Knuthsen P. Stability of vitamin D in foodstuffs during cooking. *Food Chem* 2014;148:170–5.
60. Verkaik-Kloosterman J, Seves SM, Ocké MC. Vitamin D concentrations in fortified foods and dietary supplements intended for infants: Implications for vitamin D intake. *Food Chem* 2017;221:629–35.
61. Awadh AA, Hilleman DE, Knezevich E, Malesker MA, Gallagher JC. Vitamin D supplements: The pharmacists' perspective. *J Am Pharm Assoc.* 2021;61:191-201.

62. Australian Government; Department of Health. Australian regulatory guidelines for complementary medicines. 2018: 1-34.
63. Diamond T, Wong YK, Golombick T. Effect of oral cholecalciferol 2,000 versus 5,000 IU on serum vitamin D, PTH, bone and muscle strength in patients with vitamin D deficiency. *Osteoporos Int.* 2017; 1-5.
64. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13:466–79.
65. De Niet S, Coffiner M, Da Silva S, Jandrain B, Souberbielle JC, Cavalier E. A Randomized Study to Compare a Monthly to a Daily Administration of Vitamin D₃ Supplementation. *Nutrients.* 2018;10:659-67.
66. Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS, PhR Fischer, Singh RJ, Cha SS, Maxson JA, Quigg SM, Thacher TD. Changing Incidence of Serum 25-Hydroxyvitamin D Values Above 50 ng/mL: A 10-Year Population-Based Study. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90:577-86.
67. Perez-Barrios C, Hernández-Alvarez E, Blanco-Navarro I, Perez-Sacristan B, Granado-Lorencio F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr.* 2016; 35:1354-8.
68. Ekwaru JP, Ohinmaa A, Veugelers PJ. The effectiveness of a preventive health program and vitamin D status in improving health-related quality of life of older Canadians. *Qual Life Res.* 2015; 25:661-8.
69. Veugelers PJ, Pham TM, Ekwaru JP. Optimal Vitamin D supplementation doses that minimize the risk for both low and high serum 25-Hydroxyvitamin D concentrations in the general population. *Nutrients.* 2015; 7:10189-208.
70. (Manson JE, Shari S., Bassuk SS. Vitamin D research and clinical practice at a crossroads. *JAMA.* 2015; 313:1311-2.
71. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev.* 2020;41:103-26.
72. Homer CS, Oats J, Middleton P, Ramson J, Diplock S. Updated clinical practice guidelines on pregnancy care. *Med J Aust.* 2018;209:409–12.

73. Laskar SG, Gurram L, Gupta T, et al. Outcomes in nasopharyngeal carcinoma: results from a nonendemic cohort. *Indian Journal of Cancer*. 2017;53(4):493-8.
74. Peng H, Chen L, Zhang Y, et al. The tumour response to induction chemotherapy has prognostic value for long-term survival outcomes after intensity-modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma. *Scientific Reports*. 2016;6(24835):1-9.
75. Mai ZM, Ngan RKC, Ng WT, et al. Low vitamin D exposure and risk of nasopharyngeal carcinoma: observational and genetic evidence from a multicenter case-control study. *Clinical Nutrition*. 2021;40:180-8.
76. Frak M, Grenda A, Krawczyk P, et al. Interactions between dietary micronutrients, composition of the microbiome and efficacy of immunotherapy in cancer patients. *Cancers*. 2022;14(5577):1-26.
77. Zeichner SB, Koru-Sengul T, Shah N, Liu Q, Markward NJ, Montero AJ, et al. Improved clinical outcomes associated with vitamin D supplementation during adjuvant chemotherapy in patients with HER2+ nonmetastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer [Internet]*. 2015;15(1):e1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2014.08.001>.
78. Viala M, Chiba A, Thezenas S, Delmond L, Lamy PJ, Mott SL, et al. Impact of vitamin D on pathological complete response and survival following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A retrospective study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–11.
79. Rahman S, Ali H, Indra B. Vitamin D levels in nasopharyngeal carcinoma of the Minangkabau ethnic group. *Oto Rhino Laryngol Indones*. 2023;53(1):51–6.
80. Starska-Kowarska K. Role of Vitamin D in Head and Neck Cancer—Immune Function, Anti-Tumour Effect, and Its Impact on Patient Prognosis. *Nutrients*. 2023;15(11):1–60.
81. Sastradinata I, Rizal Sanif, Cindy Kesty, Siti Hardianti Harahap. Relationship Between Vitamin D Supplementation and Improvement in Body for Carcinogenesis: A Literature Review. *Biosci Med J Biomed Transl Res*. 2021;6(2):1372–9.

82. Mai ZM, Ngan RKC, Ng WT, Lin JH, Kwong DLW, Yuen KT, et al. Low vitamin D exposure and risk of nasopharyngeal carcinoma: Observational and genetic evidence from a multicenter case-control study. *Clin Nutr* [Internet]. 2021;40:5180-8.
83. Huang Z, Zhang Y, Li H, Zhou Y, Zhang Q, Chen R, et al. Vitamin D promotes the cisplatin sensitivity of oral squamous cell carcinoma by inhibiting LCN2-modulated NF- κ B pathway activation through RPS3. *Cell Death Dis* [Internet]. 2019;10.
84. Amjad, MT; Chidharla, A; Kasi A. Cancer chemotherapy. NCBI Bookshelf. 2023.
85. Kang BW, Kim JG, Kwon OK, Chung HY, Yu W. Non-platinum-based chemotherapy for treatment of advanced gastric cancer: 5-fluorouracil, taxanes, and irinotecan. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5396-402.
86. Marliyawati D, Antono D, Yusmawan W, Kedokteran F, Diponegoro U, Kariadi R. Laporan Penelitian Respon neoadjuvant chemotherapy platinum based pada penderita karsinoma nasofaring di RSUP Dr . Kariadi Semarang empat tumor ganas yang dijumpai di Indonesia dengan angka kejadian yang dilaporkan nosis penderita . Hal ini sukar dicapai . 2013;43(2):101-9.
87. Nagasaka M, Zaki M, Issa M, Kim H, Abrams J, Sukari A. Definitive Chemoradiotherapy With Carboplatin for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Laryngoscope*. 2017;127(10):2260-4.
88. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1 . 1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2008;45(2):228-47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
89. Zuo XY, Feng QS, Sun J, et al. X-chromosome association study reveals genetic susceptibility loci of nasopharyngeal carcinoma. *Biol Sex Differ*. 2019 Mar 25;10.
90. Jayalie VF, Paramitha MS, Jessica J, et al. Profile of Nasopharyngeal Carcinoma in Dr. Cipto Mangunkusumo National Hospital, 2010. *eJ Kedokteran Indonesia*. 2017 Jan 14;4:156-62.

91. Li WZ, Lv SH, Liu GY, et al. Age-dependent changes of gender disparities in nasopharyngeal carcinoma survival. *Biol Sex Differ*. 2021 Dec 1;12
92. Hong S, Zhang Y, Yu G, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin as first-line therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: Final overall survival analysis of GEM20110714 Phase III study. *J Clin Oncol*. 2021;39:3273-3282.
93. Kesehatan J, Rahman S, Budiman J, et al. Faktor Risiko Non Viral Pada Karsinoma Nasofaring. Available from: <http://jurnal>. Published 2015.
94. Utomo AW, Romdhoni AC. Characteristics of patients with nasopharyngeal carcinoma in Dr. Soetomo General Academic Hospital Surabaya. *Bali Med J*. 2023;12:1589-1593.
95. Nguyen TG, Kieu HD, Truong DTT, et al. Exclusive waterpipe smoking and the risk of nasopharynx cancer in Vietnamese men, a prospective cohort study. **Sci Rep**. 2023 Dec 1;13.
96. Lin JH, Wen CP, Jiang CQ, et al. Smoking and nasopharyngeal cancer: Individual data meta-analysis of six prospective studies on 334,935 men. **Int J Epidemiol**. 2021;50:975-986.
97. Chang ET, Liu Z, Hildesheim A, et al. Active and passive smoking and risk of nasopharyngeal carcinoma: A population-based case-control study in Southern China. **Am J Epidemiol**. 2017;185:1272-1280.
98. Susetiyo KA, Kusumastuti EH, Yusuf M, Falerina R. Clinicopathological profile of nasopharyngeal carcinoma in 2016-2019 at Dr. Soetomo General Hospital. *ORLI*. 2022;52(1):7-12.
99. Mai ZM, Ngan RKC, Ng WT, et al. Low vitamin D exposure and risk of nasopharyngeal carcinoma: Observational and genetic evidence from a multicenter case-control study. **Clin Nutr**. 2021;40:5180-5188.
100. Rini Kartika Dewi, Made Setiamika and Hadi Sudrajad. Effect of vitamin D3 administration on chemotherapy response in advanced stage nasopharyngeal carcinoma patients receiving cisplatin-based regimen. *Int. J. Otolaryngology Sci*. 2024;6(1):06-11.

101. Tulamba W, Janvilisri T. Nasopharyngeal carcinoma signaling pathway: An update on molecular biomarkers. *International Journal of Cell Biology*. 2012;10-594681.
102. Bhoora S, Punchoo R. Policing cancer: Vitamin D arrest the cell cycle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21-9296.
103. Umar M, Sastry SK, Chouchane IA. Role of vitamin D beyond the skeletal function: A review of the molecular and clinical studies. *International Journal of Molecular Science*. 2018;19-1618.