

Scoping Review: Analisis Pengaruh Rokok terhadap Faktor Risiko Terjadinya Karsinoma Nasofaring

Putri Nadiyah irfatul Aini*, Abdul Hadi Hassan, Tety H Rahim

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*nadiyahputri68@gmail.com, abdulhadihassan02@gmail.com, hadiaty.rahim@gmail.com

Abstract. Nasopharyngeal carcinoma is the most common malignancy among head and neck carcinomas. Nasopharyngeal carcinoma is more common in men than women. Nasopharyngeal carcinoma has several relevant risk factors, such as lifestyle, socioeconomic and alcohol consumption habits. The purpose of this study was to assess the effect of smoking on the risk of nasopharyngeal carcinoma. This research uses the scoping review method. This study takes several scientific articles that have met the eligibility requirements (eligible). The scientific articles were taken from three databases, namely PubMed, Springer Link, and Science Direct. The initial search found 1,977 articles. After being selected using the inclusion criteria, 284 articles were obtained. Then from the 248 articles, the selection was carried out again until they were in accordance with the PICOS criteria, then five articles were obtained that matched the feasibility of the title of this study. The conclusion from this analysis is that there is a content in cigarettes (nicotine) that can affect several mechanisms of cancer cell formation. In addition, the socioeconomic role is also quite influential in the occurrence of nasopharyngeal carcinoma.

Keywords: *Cancer, Cigarette, Nasopharyngeal Carcinoma.*

Abstrak. Karsinoma nasofaring adalah suatu keganasan tersering di antara karsinoma kepala dan leher. Karsinoma nasofaring sering terjadi pada laki – laki di bandingkan perempuan. Karsinoma nasofaring memiliki beberapa faktor risiko yang relevan, seperti gaya hidup, sosial ekonomi dan kebiasaan mengkonsumsi alkohol. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk menilai pengaruh merokok terhadap risiko terjadinya karsinoma nasofaring. Penelitian ini menggunakan metode *scoping review*. Penelitian ini mengambil beberapa artikel ilmiah yang telah memenuhi syarat kelayakan (*eligible*). Artikel – artikel ilmiah tersebut di ambil dari tiga *databases* yaitu *PubMed*, *Springer Link*, dan *Science Direct*. Pencarian awal didapatkan sebanyak 1.977 artikel. Setelah di lakukan pemilihan dengan menggunakan kriteria inklusi di dapatkan artikel sebanyak 284 artikel. Lalu dari 248 artikel tersebut dilakukan seleksi lagi hingga sesuai dengan kriteria PICOS, maka didapatkan lima artikel yang sesuai dengan kelayakan judul penelitian ini. Kesimpulan dari analisis ini yaitu terdapat kandungan pada rokok (nikotin) yang dapat mempengaruhi beberapa mekanisme pembentukan sel kanker. Selain itu, peran sosioekonomi juga cukup mempengaruhi terjadinya karsinoma nasofaring.

Kata Kunci: *Kanker, Karsinoma Nasofaring, Rokok.*

A. Pendahuluan

Karsinoma nasofaring yang sebelum nya di ketahui sebagai *lymphoepithelioma*.¹ Kanker nasofaring adalah neoplasma tersering pada area kepala dan leher yang di temukan di Indonesia. Sekitar 60% tumor ganas yang terjadi pada kanker kepala dan leher adalah karsinoma nasofaring.² Karsinoma nasofaring terjadi di sebabkan karena adanya mutasi genetik yang terjadi didalam tubuh.³ Penyebab utama karsinoma nasofaring biasanya *Epstein barr virus*.⁴ Karsinoma nasofaring sering terjadi pada wanita dibanding dengan wanita.² Karsinoma nasofaring paling sering berasal dari *fossa rosenmuller*, yaitu suatu lekukan pada bagian *posterosuperior* dari nasofaring.³ Karsinoma nasofaring biasanya merupakan *Squamous Cell Carcinoma*.³

Menurut *Union for International Cancer Control*, terdapat sekitar 80.000 kasus baru yang di laporkan per tahunnya. Pada area endemic, seperti pada China Selatan dan Asia Tenggara, tingkat insidennya mencapai 20 sampai 30 kejadian per 100.000 populasi pada pria, dan 8 sampai 15 Kejadian per 100.000 populasi pada wanita.⁵ Di Indonesia, presentasi prevalensi kasus karsinoma nasofaring yang tercatat adalah 6.2 per 100.000, dengan 13.000 kasus baru per tahunnya. Dalam populasi ini, karsinoma nasofaring termasuk kedalam kanker kepala dan leher yang sangat sering terjadi (28,4%), dengan rasio laki-laki dan perempuan 4:2, dan merupakan endemik pada populasi Jawa.⁶ Berdasarkan data dalam Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, terdapat lebih dari seratus kasus per tahun. Sedangkan data yang di ambil dari Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung terdapat sekitar 60 kasus per tahun.²

Rokok terdiri dari kombinasi zat zat kimia yang dapat mencapai 4000 bahan kimia. Sebagian besar zat kimia tersebut sangat bersifat toksik untuk tubuh manusia. Rokok juga mengandung senyawa radikal bebas yang dapat menyebabkan mutasi DNA. Mutasi DNA tersebut nantinya akan menyebabkan terbentuknya kanker.⁷ Menurut survey WHO di tahun 2008, 1/3 penduduk duinia yang berusia dewasa merupakan seorang perokok.⁷ Angka kematian yang disebabkan oleh rokok mencapai 500 juta per tahun.⁷ Bisa diartikan, setiap enam detik terdapat satu kematian yang diakibatkan oleh rokok.⁷

B. Metodologi Penelitian

Penelitian yang dilakukan menggunakan metode *scoping review*. Fokus utama pada penelitian ini adalah pengaruh rokok terhadap risiko terjadinya karsinoma nasofaring. Sampel dalam penelitian ini terdiri 2.864 artikel dari jurnal nasional dan internasional. Review artikel dilakukan dengan Langkah sebagai berikut: 1. Pencarian data dari tiga database, yaitu *PubMed*, *Science Direct*, *SpringerLink* dengan menggunakan kata kunci seperti pada Tabel 1; 2. skrining data dengan cara memilih artikel yang sesuai dengan pengaruh rokok terhadap risiko terjadinya karsinoma nasofaring dan kriteria inklusi, yaitu 1)artikel telah di publikasi pada jurnal internasional, 2) Artikel atau jurnal penelitian yang di terbitkan pada tahun 2011 – 2020 pada database *PubMed* dan tahun 2015 – 2020 pada data base *Science Diect* dan *Springer link*, 3)artikel penelitian yang dapat diakses secara penuh (*full text*), 4)artikel berbahasa inggris; 3. Penilaian kelayakan disesuaikan dengan kriteria eksklusi, yaitu: 1) ketidaksesuaian judul artikel dan abstrak, 2)artikel lengkap tidak dapat diakses, 3)hasil penelitian yang belum di publikasi, 4)artikel atau jurnal yangdi duplikasi, 5)artikel yang tidak seuai dengan PICOS: *Population* (Pasien carcinoma nasofaring dewasa yang memiliki riwayat meroko), *Intervention* (Rokok), *Comparison* (penelitian ini tidak memiliki *Comparison*), *Outcome* (terdapat pengaruh rokok pada faktor risiko karsinoma nasofaring), *Study* (*Case Cotrol* dan *random controlled trial*).; 4. Hasil pencarian data disajikan dalam bentuk diagram PRISMA pada Gambar.

Tabel 1. Kata Kunci Pencarian

Database	Keyword
<i>PubMed</i>	<i>Cigarette and Nasopharyngeal Carcinoma</i>
<i>ScienceDirect</i>	
<i>Springer Link</i>	

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 2. Tabel Hasil Scooping Review Pengaruh Rokok Terhadap Risiko Terjadinya Karsinoma Nasofaring

No	Judul Penelitian, Tahun, Lokasi	Tujuan	Desain Penelitian	Hasil
1.	<i>Nicotine Promotes Proliferation of Human Nasopharyngeal Carcinoma Cells by Regulating $\alpha 7AChR$, ERK, HIF-1α and VEGF/PEDF Signaling</i> , 2012, China	untuk memahami mekanisme kerja nikotin yang tepat dan mengeksplorasi target terapi potensial untuk penyakit terkait tembakau seperti karsinoma nasofaring.	Case Control Study, Sel karsinoma nasofaring (KNF) manusia CNE1 (sel epitel skuama kanker nasofaring berdiferensiesnsi tinggi), CNE2 (sel epitel skuama kanker nasofaring berdiferensiesnsi rendah) dan kloni nya (S18 and S26)	- Nikotin mengembangkan ploriferasi sel NPC dnegan dosis dan waktu tertentu Pengobatan dengan nikotin konsentrasi 0,1 – 10 mM selama 72 jam secara signifikan mampu meningkatkan ploriferasi sel - Nikotin meningkatkan Regulasi Ekspresi 7AChR 10mM Nikotin selama delapan sampai 40 jam mampu meiningkatkan ekspresi proterin $\alpha 7AChR$ (bergantung Waktu) - Nikotin mengembangkan ekspresi dari HIF-1α Dianalisis menggunakan western blot. Penobatan dengan Nikotin secara signifikan mengembangkan ekspresi HIF-1α protein (bergantung pada konsentrasi dan Waktu) pada sel KNF

			- Nikotin dapat Menginduksi aktivasi ERK/MAPK Dianalisis dengan western blot. Dosis nikotin 10mM dalam waktu 15 sampai 120 menit, secara signifikan dapat meningkatkan kadar ERK ½ - Nikotin meningkatkan Regulasi rasio VEGF / PEDF Dianalisis dnegan Wesern blot, dan Dalam pelepasan protein VEGF dan PEDF pada media kultur ELISA., dosis nikotin0,01 sampai 100 mM sangat mempengaruhi peningkatan ekspresi VEGF mRNA dan protein VEGF, tetapi dapat signifikan menurunkan PEDF Nikotin memediasi promosi rasio VEGF/PEDF bergantung pada α7AchR, ERK, dan HIF-1α
2.	<i>The Impact of Smoking on the clinical outcome of lacoregionally advanced</i>	Mengetahui hubungan merokok dengan hasil klinis	<i>Randomized Control Trial</i> Merokok dapat menyebabkan meningkatnya risiko kekambuhan penyakit lokoregional.

<i>nasopharyngeal carcinoma after chemoradiotherapy, 2014, China</i>	karsinoma nasofaring	Jumlah merokok memengaruhi prognosis perokok, dan pasien yang merokok lebih banyak per hari memiliki risiko lebih besar untuk kambuhnya penyakit lokoregional dibandingkan mereka yang merokok lebih sedikit per hari.
3. <i>Role of a Genetic Variant on the 15q25.1 Lung Cancer Susceptibility Locus in Smoking – Associated Nasopharyngeal Carcinoma, 2014, China</i>	Mengetahui adanya keterkaitan antara Merokok dengan gen dari lokus kerentanan kanker paru 15q25.1 dengan Kejadian Karsinoma nasofaring	Case Control, 400 dengan kasus Karsinoma Nasofaring dan 491 kontrol orang sehat Tidak ada perubahan yang signifikan antara Usia, jenis kelamin, atau status konsumsi alkohol dan kontrol yang sehat pada <i>genotype CHRNA5</i>. Distribusi merokok terlihat sangat signifikan lebih besar daripada kontrol sehat Penelitian ini menunjukkan bahwa variasi genetik dari lokus kerentanan kanker paru 15q25.1, rs3841324, secara signifikan berkaitan dengan kanker nasofaring. pengamatan yang di terapkan in mengutamakan pada perokok. Variasi genetik pada penelitian ini juga dapat di jadikan sebagai biomarker untuk mengidentifikasi risiko awal terjadinya kanker terkait merokok.

4	<i>Potential Factors Associated with Clinical Stage of Nasopharyngeal Carcinoma at Diagnosis, 2017, China</i>	Untuk mengidentifikasi beberapa hubungan indikator sosial ekonomi dengan karsinoma nasofaring	<i>Case Control</i>	Singkatnya, penelitian ini menyarankan bahwa faktor-faktor yang berhubungan dengan merokok, akses mudah ke fasilitas kesehatan, kesadaran kesehatan, pengetahuan gejala awal KNF, dan deteksi dini KNF sangat terkait dengan stadium klinis KNF saat diagnosis. Sebaliknya, skor kekayaan dan indikator SES lainnya memiliki efek yang terbatas. Oleh karena itu, untuk meningkatkan tingkat diagnosis dini dan meningkatkan prognosis pasien KNF, populasi berisiko tinggi harus ditargetkan oleh inisiatif yang bertujuan untuk meningkatkan kesadaran kesehatan dan mengurangi interval pasien melalui pendidikan tentang gejala KNF dini, mempromosikan pemeriksaan fisik rutin, dan meningkatkan aksesibilitas ke fasilitas kesehatan. Selain itu, perokok harus mengurangi konsumsi rokoknya dan akhirnya berhenti merokok. Namun, studi sampel besar <i>multicenter</i> diperlukan untuk mengkonfirmasi hasil kami. Akhirnya, desain kasus-kontrol dari penelitian ini
---	---	---	---------------------	---

				memberikan pendekatan baru yang efisien untuk penyelidikan faktor-faktor yang terkait dengan stadium klinis NPC saat diagnosis
5.	<i>Cigarette Smoking Increase the Risk of Nasopharyngeal Carcinoma Through the Elevated level of igA aAntibody againts Epsten Barr Virus Capsid Antigen, 2017, Taiwan</i>	Mengevaluasi hubungan antara risiko karsinoma nasofaring dan merokok dan untuk mengeksplorasi efek merokok pada infeksi virus Epstein – Barr (EBV) terhadap risiko karsinoma nasofaring.	Kasus Kontrol	Hubungan Antara merokok dan NPC Pasien dengan kebiasaan merokok sekitar 11 -20 tahun atau > 20 tahun meningkatkan risikonya terhadap NPC dibandingkan dengan mantan perokok. Peningkatan durasi dan intensitas merokok juga dapat mempengaruhi risiko terjadinya kasus NPC Cigarette Smoking and EBV Seroractivity Seroactivity EBV pada pasien perokok meningkat signifikan, namun pada mantan perokok tidak ada perubahan yang signifikan Di dalam penelitian ini di konfirmasi bahwa merokok dapat meningkatkan risiko NPC dan menyarankan bahwa durasi dan intensitas merokok, daripada usia saat inisiasi merokok adalah risiko utama. Selain itu, merokok

juga dikaitkan dengan peningkatan seropositif IgA VCA anti EBV.

Penelitian dengan judul “Nicotine Promotes Proliferation of Human Nasopharyngeal Carcinoma Cells by Regulating $\alpha 7$ AchR, ERK, HIF-1 α and VEGF/PEDF Signaling” Kandungan dalam rokok yaitu nikotin dapat mengembangkan proliferasi sel karsinoma nasofaring dengan dosis atau konsentrasi 0,1 – 10 mM selama 72 Jam. Selain itu, nikotin dengan konsentrasi 10mM yang diberikan selama 40 jam dapat meningkatkan regulasi ekspresi 7AchR yang merupakan protein integral yang banyak diekspresikan di dalam sebagian tumor dan berhubungan erat dengan pertumbuhan, migrasi, angiogenesis, dan apoptosis sel kanker. Nikotin dianalisis menggunakan western blot untuk melihat efeknya untuk mengembangkan ekspresi dari HIF-1 α yang dimana hasilnya terdapat peningkatan ekspresi yang signifikan terhadap HIF-1 α . Nikotin juga dapat menginduksi aktivasi dari ERK / MAPK, dosis nikotin yang digunakan adalah 10mM dalam waktu 15 sampai 20 menit, menghasilkan peningkatan $\frac{1}{2}$ kadar ERK. Nikotin juga dapat meningkatkan regulasi VEGF / PEDF, dengan analisis western blot dan kadar nikotin 0,1 – 100mM.⁸

Penelitian dengan judul “The Impact of Smoking on the clinical outcome of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma after chemoradiotherapy” melihat adanya hubungan rokok dengan hasil klinis karsinoma nasofaring. Pasien dengan riwayat merokok dan memiliki pengobatan dengan kemoterapi atau radioterapi atau kombinasi dari keduanya. Pengobatan diberikan pada setiap pasien yaitu diberikan 2Gy per fraksi dan 5 fraksi per minggu sebagai total 68 sampai 70 Gy. Metode uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah Kaplan Meier untuk uji kelangsungan hidup, dan uji log – rang untuk perbandingan antara kelompok variabel. Hasil yang didapatkan dalam penelitian ini adalah riwayat merokok yang dimiliki oleh setiap pasien yang diobati dengan kemoterapi atau radioterapi atau kombinasi keduanya, dapat mempengaruhi tingkat kekambuhan penyakit lokoregional. Jumlah rokok yang dikonsumsi perharinya juga dapat mempengaruhi tingkat keparahan penyakit lokoregionalnya apabila kambuh kembali.⁹

Penelitian dengan judul “Role of a Genetic Variant on the 15q25.1 Lung Cancer Susceptibility Locus in Smoking – Associated Nasopharyngeal Carcinoma” meneliti mengenai keterkaitan rokok dengan timbulnya 15q25.1 pada karsinoma nasofaring. Penelitian ini dilakukan dengan cara mengekstrak DNA genomik dari platelet sel leukosit yang diperoleh dari buffy coat dengan cara sentrifugasi satu mililiter darah utuh. Kategori pasien yang digunakan yaitu perokok, peminum, atau bukan perokok dan bukan peminum. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak adanya hasil yang signifikan diantara usia, jenis kelamin, status konsumsi alkohol, dengan kontrol yang sehat pada ekspresi CHRNA5, namun, terdapat efek yang signifikan pada kontrol sehat. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa variasi genetik dari locus kerentanan kanker paru 15q25.1, rs3841324 secara signifikan berkaitan dengan karsinoma nasofaring. Variasi genetik dari penelitian ini juga dapat mengidentifikasi risiko awal terjadinya kanker terkait merokok.¹⁰

Penelitian dengan judul “Potential Factors Associated with Clinical Stage of Nasopharyngeal Carcinoma at Diagnosis” mengidentifikasi beberapa indikasi sosial ekonomi yang hubungannya dengan karsinoma nasofaring, termasuk merokok. Karakteristik pasien yang diteliti dalam penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis karsinoma nasofaring stadium awal dan kedua yang dimana stagingnya diukur dengan menggunakan standar staging dari WHO. Perbandingan variabel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan: dengan kategori (i: pekerja tidak terampil seperti petani, ii: pekerja terampil. Dan iii: pengangguran/ pensiunan), kepemilikan tempat tinggal, tipe tempat tinggal dengan kategori: bungalow, rumah, apartemen atau lainnya, status kepemilikan alat rumah tangga dengan kriteria: memiliki atau tidak memiliki. Kategori lainnya yaitu lifestyle. Metode uji yang digunakan pada penelitian ini adalah Chi Square untuk kategori uji penyakit stadium awal dan akhir dan uji rank sum wilcoxon untuk variabel kontinu. Hasil dari penelitian

ini didapatkan bahwa adanya merokok sangat terkait dengan stadium klinis karsinoma nasofaring dan faktor sosioekonomi yang diteliti pada penelitian ini tidak berpengaruh besar dengan kasus karsinoma nasofaring.¹¹

Penelitian dengan judul “Cigarette Smoking Increases the Risk of Nasopharyngeal Carcinoma Through the Elevated level of IgA antibody againsts Epstein Barr Virus Capsid Antigen” penelitian ini mengevaluasi apakah adanya hubungan atau keterkaitan antara merokok dengan anti EBV Virus. Penelitian ini dilakukan pada enam rumah sakit di Taiwan tengah dan utara. Penelitian ini dilakukan terhadap 1804 pasien dengan diagnosis karsinoma nasofaring. kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu pasien dengan usia lebih dari 18 tahun, tidak ada riwayat kanker sebelumnya dan minimal telah tinggal selama 6 bulan. Pada penelitian ini dilakukan pengambilan data secara langsung dan untuk menguji antibodi digunakan sample darah pasien lalu di sentrifugasi. Hasil dalam penelitian ini adalah pasien dengan kebiasaan merokok secara signifikan mampu meningkatkan risiko karsinoma nasofaring dan dengan kebiasaan merokok 11 – 20 tahun atau lebih dari 20 tahun dapat secara signifikan meningkatkan seroaktivitas dari EBV.¹²

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Berdasarkan dari hasil pencarian data pada lima artikel yang telah di *review*, dapat ditarik kesimpulan bahwa Pasien karsinoma nasofaring dengan riwayat merokok memiliki tingkat keparahan yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok.
2. Rokok memiliki kandungan yang dapat mempengaruhi regulasi genetik tubuh manusia, rokok juga mampu meningkatkan proliferasi sel kanker dari karsinoma nasofaring. salah satu kandungan rokok yang utama menyebabkan karsinoma nasofaring adalah nikotin.

Acknowledge

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel penelitian ini..

Daftar Pustaka

- [1] Shah AB, Zulfiqar H, Nagalli S. Nasopharyngeal Carcinoma [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Feb 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32119475>
- [2] Nurul mas'ud waqiah. 濟無No Title No Title. Vol. 53, Persepsi Masyarakat Terhadap Perawatan Ortodontik Yang Dilakukan Oleh Pihak Non Profesional. 2013. 1689–1699 p.
- [3] Cooper GM. The Development and Causes of Cancer. 2000 [cited 2021 Feb 2]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>
- [4] Sinha S, Gajra A. Cancer, Nasopharynx [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2021 Feb 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083686>
- [5] WHO. 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines Nasopharyngeal Carcinoma. Union Int Cancer Control [Internet]. 2014;1–9. Available from: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/NasopharyngealCarcinoma.pdf
- [6] 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.
- [7] Retno Triandhini R, Mangimbulude JC, Karwur FF, Biologi M, Kristen Satya Wacana U, Ilmu Kesehatan F. Merokok dan Oksidasi DNA. Vol. 5, Juli-Desember. 2013.
- [8] Shi D, Guo W, Chen W, Fu L, Wang J, Tian Y, et al. Nicotine Promotes Proliferation of Human Nasopharyngeal Carcinoma Cells by Regulating $\alpha 7$ AChR, ERK, HIF-1 α and VEGF/PEDF Signaling. PLoS One. 2012 Aug 31;7(8).

- [9] Guo SS, Huang PY, Chen QY, Liu H, Tang LQ, Zhang L, et al. The impact of smoking on the clinical outcome of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma after chemoradiotherapy. *Radiat Oncol.* 2014 Nov 26;9:246.
- [10] Ji X, Zhang W, Gui J, Fan X, Zhang W, Li Y, et al. Role of a genetic variant on the 15q25.1 lung cancer susceptibility locus in smoking-associated nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One.* 2014 Oct 20;9(10).
- [11] Ren JT, Li MY, Wang XW, Xue WQ, Ren ZF, Jia WH. Potential factors associated with clinical stage of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis: A case-control study. *Chin J Cancer.* 2017;36(1).
- [12] Hsu WL, Chien YC, Huang YT, Yu KJ, Ko JY, Lin CY, et al. Cigarette smoking increases the risk of nasopharyngeal carcinoma through the elevated level of IgA antibody against Epstein-Barr virus capsid antigen: A mediation analysis. *Cancer Med.* 2020 Mar 1;9(5):1867–76.
- [13] Salsabila, Aliya, Yuniarti (2021). *Hubungan Derajat Merokok dengan Gejala Gangguan Sistem Pernapasan pada Pegawai Universitas Islam Bandung.* 1(2). 100-106.