

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 . Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas pada epitel nasofaring yang penyebabnya sampai saat ini belum diketahui secara pasti. Insidensi KNF dibandingkan dengan jenis keganasan lainnya secara global jarang terjadi, World Health Organisation (WHO) memperkirakan terdapat 129.079 kasus baru KNF pada tahun 2018, hanya 0,6% dari semua keganasan yang didiagnosis di seluruh dunia pada tahun tersebut (Bray et al., 2018; Chua et al., 2016; Ferlay et al., 2015; Kamran et al., 2015; Yousefi et al., 2018) Namun keganasan ini memiliki pola distribusi geografis yang unik. Karsinoma nasofaring merupakan keganasan dan penyebab kematian yang sering pada wilayah tertentu seperti di Cina selatan dan di Asia tenggara, termasuk Indonesia. Angka kejadian KNF di Cina selatan melebihi 15 kasus per 100.000 penduduk per tahun dan di Asia tenggara dan Afrika utara insiden KNF 3-7,2 kasus per 100.000, sedangkan di Eropa dan Amerika insiden keganasan ini kurang dari 1/100.000 (Mahdavifar *et al.*, 2016).

Karsinoma Nasofaring merupakan keganasan pada kepala dan leher yang paling sering terjadi di Indonesia, dengan angka kejadian 6,2/ 100.000. Data registri kanker berbasis rumah sakit pusat kanker nasional Dharmais tahun 2007 melaporkan KNF merupakan kanker ganas paling sering pada pria. Di Sumatera barat dari data di RSUP Dr. M. Djamil juga melaporkan KNF merupakan tumor

ganas paling sering pada daerah kepala dan leher (Adham *et al.*, 2012; Faiza *et al.*, 2016; Suzanna, 2012).

Penyebab KNF sampai saat ini belum diketahui secara pasti, namun diduga merupakan interaksi dari multi faktor. Infeksi virus Epstein-Barr (EBV) berinteraksi dengan kerentanan genetik dan faktor lingkungan merupakan faktor etiologi utama. Infeksi oleh EBV sebagai faktor etiologi ditunjang dengan tingginya titer antibodi dan antigen EBV baik pada plasma maupun sel KNF (Chou *et al.*, 2008; Poh *et al.*, 2016). Pasien KNF umumnya mengalami peningkatan kadar IgA terhadap *viral capsid antigen* (VCA) dan *early antigen* (EA) EBV. Pemeriksaan IgA VCA EBV dan DNA EBV di plasma merupakan alat diagnostik yang penting pada KNF dan secara ekstensif digunakan sebagai skrining awal terhadap KNF pada populasi berisiko tinggi (Chou *et al.*, 2008; Teow *et al.*, 2017; Tsang *et al.*, 2015). Deteksi DNA EBV pada plasma mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi dalam mendiagnosis KNF. Kadar DNA EBV plasma juga dapat digunakan sebagai modalitas untuk memonitor progresivitas KNF selama pengobatan (Tsang *et al.*, 2015).

Pada pasien KNF umumnya EBV mengalami fase laten tipe II yang ditandai dengan ekspresi bagian dari gen-gen laten termasuk EBV-*determined nuclear antigen 1* (EBNA1), *latent membrane protein* (LMP1, LMP2A dan LMP2B), beberpa RNA EBV (EBER), BamHI-A rightward transcripts (BARTs) dan BamHI-A rightward frame 1 (BARF1) (Shen *et al.*, 2015). Lebih dari 90% populasi dewasa di dunia sudah pernah terinfeksi virus ini, dan hanya sebagian kecil yang menderita KNF menimbulkan dugaan bahwa infeksi EBV saja tidak

cukup untuk menyebabkan timbulnya KNF (Chou *et al.*, 2008; Teow *et al.*, 2017; Tsang *et al.*, 2015).

Pertumbuhan keganasan akibat virus sangat ditentukan oleh respon imun host. *Human leukocyte antigen* (HLA) berperan utama dalam mempresentasikan antigen virus, yang merupakan kunci dalam menentukan dampak respon imun host terhadap infeksi virus ini. Inhibisi ekspresi HLA dapat memfasilitasi penghindaran sel tumor dari *imun surveillance* dari host. Berbagai penelitian mendapatkan adanya hubungan antara kompleks HLA dengan respon imun terhadap EBV. Beberapa studi mendukung hipotesis yang menyatakan EBV dapat menyebabkan *down-regulate* ekspresi alel-alel HLA yang akan menyebabkan sel kanker dapat menghindari dari respon imun dengan berkurangnya ekspresi antigen EBV dari sel kanker (Lung *et al.*, 2014; Tsang *et al.*, 2015). Pada individu dengan alel HLA spesifik mungkin mengalami penurunan kemampuan untuk mempresentasikan antigen virus dan kurang efisien dalam memicu respon imun melawan sel yang terinfeksi EBV sehingga terjadi peningkatan kerentanan terhadap KNF (Karanikiotis *et al.*, 2008; Tsao *et al.*, 2014).

Human leukocyte antigen terdiri dari kelas I dan kelas II yang merupakan kompleks *major histocompatibility* yang terletak pada lengan pendek kromosom ke-6 (6p) (Yang *et al.*, 2016; Yao, *et al.*, 2017). Gen HLA kelas II mengkode gen DR, DQ dan DP yang terekspresi pada sel imun dan penting dalam pengaturan respon imun terhadap antigen asing dan pengenalan terhadap self dan non-self (Yang *et al.*, 2016; Yao, *et al.*, 2017). Gen-gen ini menghasilkan peptida yang spesifik sel T untuk menginisiasi respon imun yang dimediasi sel terhadap infeksi EBV (Yao, *et al.*, 2017).

Berbagai penelitian telah melaporkan hubungan alel HLA kelas I dengan KNF di wilayah insiden tinggi KNF, alel HLA-A2 dan HLA-B46 dilaporkan merupakan paling konsisten sebagai HLA kelas I yang frekuensinya meningkat pada KNF, dan HLA-A11, HLA-B13 dan HLA-B27 berhubungan dengan penurunan risiko KNF (Geng *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2009). Penelitian pada wilayah dengan insidensi KNF *intermediate* untuk melihat hubungan KNF dengan HLA kurang intensif, dari beberapa laporan mendapatkan hal yang sepenuhnya berbeda dengan wilayah dengan insidensi tinggi KNF. HLA-A10, -B13, -B51 dan -B18 berhubungan dengan peningkatan risiko KNF dan HLA-B14 berhubungan dengan penurunan risiko KNF pada wilayah ini (Li *et al.*, 2009). Penelitian HLA kelas I juga sudah dilakukan pada populasi Indonesia di Jawa yang mendapatkan HLA-A24, HLA-A2 dan HLA-B16 meningkatkan kerentanan KNF (Judajana, 2018).

Sementara itu masih terbatas penelitian hubungan HLA kelas II dengan kejadian KNF. Berbagai penelitian HLA-DRB1 pada KNF mendapatkan hasil yang tidak konsisten. Satu studi meta analisis yang meneliti hubungan alel HLA-DRB1 dengan kejadian KNF mendapatkan bahwa alel HLA-DRB1*03, *08, *09 dan *10 berkontribusi pada kerentanan terhadap KNF, sementara alel HLA-DRB1*11 dan *12 merupakan faktor protektif terhadap KNF terutama pada populasi Asia (Yao, *et al.*, 2017). Penelitian HLA-DQB1 pada suku Batak tidak menemukan alel yang berhubungan dengan kerentanan KNF (Munir, 2008).

Berbagai faktor lingkungan telah dilaporkan berhubungan dengan kejadian KNF, diantaranya konsumsi ikan asin yang diduga akibat kandungan nitrosamin, ikan/ daging asap, terpapar folmaldehid, merokok dan konsumsi alkohol

(Hildesheim *et al.*, 1997; Lourebam *et al.*, 2015). Studi keterlibatan faktor lingkungan ini dalam menyebabkan KNF mendapatkan hasil yang inkonsisten atau hubungan yang lemah pada beberapa laporan, hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan karakteristik penelitian (Lourebam *et al.*, 2015a).

Penelitian faktor lingkungan sebagai karsinogenik mendapatkan laporan yang bervariasi, namun pada daerah yang endemis, nitrosamin yang berasal dari ikan asin merupakan faktor yang sering dihubungkan dengan kejadian KNF, namun studi klinis di RSUP Dr. M.Djamil Padang tidak mendapatkan hubungan ini (Rahman *et al.*, 2016).

Nitrosamin diaktivasi oleh enzim CYP2E1, enzim ini juga mengaktivasi molekul ringan nitrosamin seperti N-nitrosodimethylamine (NDMA) dan nitrosamin yang terdapat pada tembakau yaitu N-nitrosornicotine (NNN) (Hildesheim *et al.*, 1997). Aktivasi dari nitrosamin dapat menyebabkan pertumbuhan beberapa keganasan. Beberapa studi mendapatkan bahwa CYP2E1 juga diekspresikan pada mukosa nasal dan nasofaring sehingga diduga mutasi CYP2E1 dapat menyebabkan mukosa nasofaring rentan mengalami pertumbuhan KNF (Hildesheim *et al.*, 1997; Hou *et al.*, 2007; Yao, *et al.*, 2017).

Beberapa penelitian melakukan investigasi hubungan antara polimorfisme pada gen CYP2E1 dengan kerentanan terhadap KNF, namun hasil yang didapatkan tidak konsisten (Yao, *et al.*, 2017). Penelitian pada populasi Taiwan dan Thailand mendapatkan polimorfisme CYP2E1 RsaI (rs2031920) pada promotor berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya KNF (Hildesheim *et al.*, 1995; Kongruttanachok *et al.*, 2001), sementara Guo X *et al.* yang melakukan penelitian pada populasi Cina tidak menemukan terdapatnya peningkatan risiko

KNF pada individu homozigot mutan varian CYP2E1-RsaI (rs2031920)(Guo *et al.*, 2010).

Selain variasi geografis, beberapa kelompok etnik juga memiliki kecenderungan untuk menderita KNF misalnya etnik Bidayuh di Borneo, Nagas di India utara, dan Inuits di daerah Artik, di mana kejadiannya dilaporkan lebih dari 16 per 100.000 orang/tahun. Di Cina sendiri kejadian ini hanya tinggi pada daerah Cina selatan yaitu di Guangdong, Hainan, Guangxi, Hunan, Fujian dan Hong Kong, apabila dihitung kejadian KNF secara keseluruhan di Cina insidennya hanya 1,9/ 100.000, hal ini memunculkan dugaan bahwa faktor genetik pada satu etnik dan lingkungan berperan pada kejadian KNF (Chua *et al.*, 2016; Mahdavifar *et al.*, 2016).

Indonesia terdiri dari berbagai etnik dengan pola hidup dan kebiasaan yang berbeda, risiko terjadinya KNF dapat bervariasi menurut kelompok etnik, oleh sebab itu perlu diketahui faktor risiko KNF setiap etnik, sehingga gambaran pola gen dan peran infeksi EBV pada KNF di Indonesia dapat diketahui dalam upaya pencegahan penyakit ini. Sumatera Barat merupakan satu propinsi di Indonesia dengan penduduk mayoritas etnik Minangkabau yang merupakan salah satu suku besar di Indonesia yang mempunyai adat dan kebiasaan yang khas. Etnik Minangkabau termasuk ke dalam golongan Deutro Melayu, yang bermigrasi dari Cina selatan ke pulau Sumatera sekitar 2500-2000 tahun yang lalu (Naim *et al.*, 2002).

Berdasarkan latar belakang di atas, serta belum adanya penelitian tentang faktor risiko genetik KNF pada etnik Minangkabau, maka perlu dilakukan penelitian untuk menganalisis hubungan antara DNA EBV, alel HLA-DRB1*03,

alel HLA-DRB1*11 dan polimorfisme gen CYP2E1 dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, disusun rumusan masalah yang akan diteliti sebagai berikut:

1. Apakah ada hubungan DNA virus Epstein-Barr dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau?
2. Apakah ada hubungan distribusi alel HLA-DRB1*03 dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau?
3. Apakah ada hubungan distribusi alel HLA-DRB1*11 dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau?
4. Apakah ada hubungan DNA virus Epstein-Barr dengan alel HLA-DRB1*03 pada karsinoma nasofaring etnik Minangkabau?
5. Apakah ada hubungan DNA virus Epstein-Barr dengan alel HLA-DRB1*11 pada karsinoma nasofaring etnik Minangkabau?
6. Apakah ada hubungan polimorfisme gen CYP2E1 (rs2031920) dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan DNA virus Epstein-Barr, alel HLA-DRB1 dan polimorfisme gen CYP2E1 (rs2031920) dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis hubungan DNA virus Epstein-Barr dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau.
2. Menganalisis hubungan distribusi alel HLA-DRB1*03 dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau.
3. Menganalisis hubungan distribusi alel HLA-DRB1*11 dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau.
4. Menganalisis hubungan DNA virus Epstein-Barr dengan alel HLA-DRB1*03 pada karsinoma nasofaring etnik Minangkabau.
5. Menganalisis hubungan DNA virus Epstein-Barr dengan alel HLA-DRB1*11 pada karsinoma nasofaring etnik Minangkabau.
6. Menganalisis hubungan polimorfisme gen CYP2E1 (rs2031920) dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi khasanah ilmu pengetahuan tentang peranan DNA virus Epstein-Barr, alel gen HLA-DRB1 dan polimorfisme gen CYP2E1 dengan kejadian karsinoma nasofaring untuk pengembangan konsep etiologi KNF pada etnik Minangkabau.

2. Bagi Praktisi

Dengan diketahuinya peranan DNA virus Epstein-Barr, alel gen HLA-DRB1 dan polimorfisme gen CYP2E1 dihubungkan dengan etiologi

karsinoma nasofaring sehingga dapat memberikan penjelasan yang optimal pada penderita KNF dan keluarga.

3. Bagi Masyarakat

Pengetahuan peranan DNA virus Epstein-Barr, alel gen HLA-DRB1 dan polimorfisme gen CYP2E1 dengan kejadian KNF, diharapkan dapat mengurangi kejadian karsinoma nasofaring dengan mengurangi faktor risiko.

