

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang berasal dari sel epitel nasofaring.<sup>1,2</sup> Keganasan ini jarang terjadi di seluruh dunia, tetapi endemik pada populasi tertentu, seperti Cina bagian selatan, Asia Tenggara, Arktika, Timur Tengah dan Afrika Utara.<sup>3-6</sup> Secara global, KNF dilaporkan sebanyak 86.500 kasus per tahun dan menyebabkan 50.000 kematian setiap tahunnya. *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2008 melaporkan lebih dari 80% pasien KNF berada di Asia.<sup>7</sup> Insiden paling tinggi ditemukan di provinsi Guangdong (20–50 per 100.000 orang).<sup>1</sup> Penduduk Jepang, Korea dan populasi barat memiliki angka insiden tahunan kurang dari 1 kasus per 100.000.<sup>3,8</sup>

Insiden KNF di Asia Tenggara dilaporkan beragam. Mahdavi<sup>7</sup> (2012) melakukan penelitian pada populasi di Asia dengan sampel 68.722 kasus mendapatkan 5 negara di Asia Tenggara dengan angka insiden KNF tertinggi, yakni Malaysia, Singapura, Indonesia, Vietnam dan Brunei. Insiden KNF di Indonesia diperkirakan 6,2 per 100.000 atau 12.000 kasus baru per tahun dan menempati urutan ke-empat setelah keganasan serviks, payudara dan kulit.<sup>9</sup> Salehiniya<sup>10</sup> melakukan studi epidemiologi KNF di seluruh dunia mendapatkan bahwa insiden KNF di Indonesia pada tahun 2012 sebanyak 13.084 kasus dengan 7.391 kematian. Data laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (2006-2008) melaporkan 45 kasus KNF dari hasil biopsi tumor nasofaring di Sumatera Barat.<sup>11</sup> Rahman S<sup>12</sup> melaporkan bahwa terdapat 38 kasus baru KNF selama periode 2010-2012 di poliklinik THT-KL RSUP Dr. M. Djamil Padang.

*World Health Organization* (WHO)<sup>13</sup> pada tahun 2017 mengklasifikasikan KNF menjadi tiga kelompok berdasarkan pola histopatologis; yakni karsinoma sel skuamosa (KSS) berkeratin (WHO tipe I); KSS tidak berkeratin, berdiferensiasi (WHO tipe II), tidak berdiferensiasi (WHO tipe III); KSS basaloid. Karsinoma nasofaring WHO tipe I ditemukan pada daerah non endemik sedangkan WHO tipe

II dan tipe 3 pada daerah yang endemik dan dikaitkan dengan infeksi Virus Epstein Barr (VEB).<sup>14,15</sup>

Virus Epstein Barr menginfeksi 95% populasi dunia dan sudah sejak lama dihubungkan dengan KNF.<sup>16,17</sup> Proses karsinogenesis yang diinduksi oleh VEB bergantung pada ekspresi sejumlah protein onkogen, terutama *latent membrane proteins 1* (LMP1) yang berperan dalam mencegah apoptosis dan mengaktifkan sejumlah *signalling pathways* yang mendorong motilitas sel dan menekan respon imun.<sup>5,16,18</sup>

Kebanyakan individu yang terinfeksi VEB tidak menderita KNF, sehingga para ahli menduga adanya faktor lain (eksogen dan genetik) yang berperan dalam perkembangan KNF, salah satunya adalah gen *human leucocyte antigen* (HLA). Gen HLA diidentifikasi pada *major histocompatibility complex* (MHC) yang berlokasi dalam kromosom 6p21. Gen ini diturunkan secara heterozigot kodominan dan dikelompokkan menjadi HLA kelas I dan HLA kelas II. Gen HLA bersifat sangat polimorfik, yang dapat menyebabkan kerentanan atau proteksi terhadap KNF.<sup>19-21</sup> Kerentanan genetik terhadap KNF pada populasi dengan risiko tinggi berhubungan dengan gen HLA kelas I, yakni gen yang menyandi molekul glikoprotein yang berperan dalam proses identifikasi dan presentasi antigen asing (termasuk VEB) kepada sel T CD8+, yakni sel limfosit T yang memperantarai reaksi sitotoksik terhadap sel-sel yang terinfeksi virus dan menstimulasi makrofag untuk memfagosit sel-sel tersebut.<sup>18,22</sup>

Individu yang mewarisi alel HLA dengan penurunan kemampuan menyajikan antigen VEB kepada sistem imun diasumsikan berisiko tinggi menderita KNF.<sup>17</sup> Penelitian Guo<sup>23</sup> di Cina bagian selatan menyimpulkan bahwa peningkatan ekspresi gen VEB dihubungkan secara kuat dengan inhibisi ekspresi gen HLA kelas I multipel.

Chan yang dikutip dalam Woo<sup>8</sup> melakukan penelitian mengenai hubungan HLA dan KNF pada penduduk Singapura, Malaysia, Hong Kong dan Cina selatan mendapatkan bahwa alel-alel HLA Kelas I, seperti A\*02, A\*33, B\*46, B\*58 dan Cw\*1 sering muncul pada pasien KNF. Beberapa penelitian yang dilakukan pada daerah endemik, diantaranya, meta-analisis dengan menggunakan teknik serologis atau molekular yang dilakukan oleh Goldsmith<sup>24</sup> di Cina mendapatkan hubungan

yang positif antara risiko KNF dengan HLA-A\*02. Penelitian lebih lanjut yang dilakukan oleh Hildesheim<sup>25</sup> pada serogroup HLA-A\*02 mendapatkan hubungan yang konsisten antara HLA-A\*02:07 dengan KNF. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hsu<sup>26</sup> di Taiwan yang menyimpulkan bahwa risiko KNF paling tinggi pada individu dengan HLA-A\*02:07. Beberapa penelitian tentang hubungan HLA-A\*02 dan KNF di Indonesia, di antaranya dilakukan oleh Judajana<sup>27</sup> (2009) yang mendapatkan hubungan yang bermakna antara HLA-A\*02 dan KNF pada etnik Jawa sedangkan Djufri<sup>28</sup> mendapatkan tidak ada hubungan antara HLA-A\*02 dan KNF pada penelitian di Makassar.

Karsinoma nasofaring memiliki pola epidemiologi yang unik. Tumor ganas ini sering terjadi pada kelompok etnik tertentu.<sup>1,29</sup> Beberapa kelompok etnik memiliki predisposisi KNF, yakni Bidayuh di Borneo, Nagas di India Utara dan Inuit di Arktika.<sup>1,18,30</sup> Bangsa Indonesia yang terdiri dari berbagai etnik dan terpengaruh oleh berbagai bangsa akibat migrasi di masa lampau, maka risiko terjadinya KNF akan bervariasi menurut kelompok etnik. Sumatera Barat merupakan salah satu propinsi di Indonesia dengan penduduk mayoritas etnik Minangkabau. Penelitian tentang hubungan alel HLA dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau belum pernah dilakukan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas dapat dirumuskan masalah yang akan diteliti adalah apakah terdapat perbedaan alel HLA-A\*02 antara pasien KNF dengan kontrol pada etnik Minangkabau.

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

Terdapat perbedaan alel HLA-A\*02 antara pasien KNF dengan kontrol pada etnik Minangkabau.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbedaan alel HLA-A\*02 antara pasien KNF dengan kontrol pada etnik Minangkabau.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui frekuensi alel HLA-A\*02 pada pasien KNF etnik Minangkabau.
2. Mengetahui frekuensi alel HLA-A\*02 pada kontrol etnik Minangkabau.
3. Mengetahui perbedaan alel HLA-A\*02 antara pasien KNF dengan kontrol etnik Minangkabau.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

#### **1.5.1 Bidang Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar dan acuan bagi penelitian alel HLA-A\*02 pada pasien KNF.

#### **1.5.2 Bidang Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data epidemiologi dan molekular pasien KNF di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Selain itu dapat dijadikan bahan kepustakaan dalam meningkatkan pemahaman mengenai KNF.

#### **1.5.3 Bidang Pelayanan**

Penelitian ini diharapkan menjadi salah satu masukan bagi praktisi sehingga dapat memberikan penjelasan yang optimal pada keluarga pasien KNF dan individu yang memiliki gen yang menyebabkan kerentanan terhadap KNF.

