

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan epitelial regio kepala dan leher yang memiliki distribusi geografis yang unik dan hubungan yang erat dengan infeksi *Epstein-Barr Virus* (EBV). KNF terjadi secara sporadik di negara Barat, tetapi merupakan tumor terbanyak yang ditemukan di wilayah Cina Selatan, Asia Tenggara dan Afrika Utara.¹⁻³ Keganasan ini memiliki pola geografis yang unik dengan insiden yang berbeda berdasarkan letak geografis dan kelompok etnik. Pada area geografis tertentu, insiden KNF mencapai 80/100.000 populasi dan secara langsung berkontribusi terhadap mortalitas.⁴ Pada sebagian besar wilayah di dunia seperti di Eropa dan Amerika Utara, insiden KNF ditemukan rendah (<1/100.000 per tahun).^{2,5} Insiden KNF ditemukan tinggi pada etnik di wilayah Cina Selatan dan penduduk Eskimo di Greenland dan Alaska dan Afrika Utara.²

Secara global, sekitar 65.000 kasus baru KNF dilaporkan setiap tahunnya dan lebih dari 80% berasal dari wilayah Cina Selatan dan Asia Tenggara. Insiden tertinggi ditemukan pada penduduk Kanton di Hongkong dan Provinsi Guangdong di Cina Selatan, yaitu >20 kasus per 100.000 pria per tahun. Sebaliknya, insiden KNF ditemukan rendah di wilayah Cina Utara, sekitar 1-5 kasus per 100.000 penduduk per tahun.² Berdasarkan data dari *Global Burden Cancer* pada tahun 2012, terdapat 87.000 kasus baru KNF setiap tahunnya (61.000 kasus baru pada pria dan 26.000 kasus baru pada wanita) dengan 51.000 kematian akibat KNF (36.000 pada pria dan 15.000 pada wanita).⁵ Hal ini mengalami peningkatan pada tahun 2018, terdapat 129.079 kasus baru (93.416 kasus baru pada pria dan 35.663 kasus baru pada wanita) dengan 72.987 kematian akibat KNF (54.280 kasus kematian pada pria dan 18.707 kasus kematian pada wanita). KNF terutama ditemukan pada pria dengan usia produktif (60% berusia antara 25-60 tahun).⁶ Perbandingan insiden kejadian KNF pada pria : wanita adalah 2,18 : 1.⁵

Kejadian di Indonesia, KNF merupakan salah satu jenis keganasan yang sering ditemukan. Berada pada urutan ke-4 kanker terbanyak di Indonesia setelah kanker payudara, leher rahim dan paru. Prevalensi KNF di Indonesia adalah

6,2/100.000 dengan hampir 13.000 kasus baru, namun itu merupakan bagian kecil yang berhasil didokumentasikan.⁵ Tercatat 61 kasus KNF periode 2011-2013 di RS Saiful Anwar Malang.⁷ Di RSU Sanglah Denpasar dilaporkan 50 kasus KNF pada tahun 2014.⁸ Di RS Hasan Sadikin Bandung terdapat sebanyak 493 penderita KNF pada tahun 2016.⁹ Dilaporkan terdapat 34 penderita KNF di RSUD DR.Zainoel Abidin Banda Aceh periode 2017-2019.¹⁰ Sementara itu, dilaporkan terdapat 110 kasus KNF di RSUP dr.Mohammad Hoesin Palembang periode 2014-2015.¹¹ Di RS H.Adam Malik Medan tercatat 151 kasus KNF tahun 2011.¹² Faiza S, Rahman S dan Asri A melaporkan data di Sub Bagian Onkologi Poliklinik THT-KL RSUP dr.M.Djamil Padang periode 2010-2013 didapatkan 44 kasus KNF dengan distribusi 52,27% penderita adalah pria dan 47,22% adalah wanita dengan perbandingan pria : wanita adalah 1,2 : 1. Insiden puncak ditemukan pada usia 41-65 tahun.¹³ Data terbaru di Sub Bagian Onkologi Poliklinik THT-KL RSUP dr.M.Djamil Padang mencatat 29 kasus baru KNF pada tahun 2017, 37 kasus baru KNF pada tahun 2018 dan 32 kasus baru pada tahun 2019.

Penyebab KNF sampai saat ini belum dapat diketahui secara pasti, namun diperkirakan merupakan interaksi dari multi faktor.^{4,14} Berbagai faktor lingkungan dan pekerjaan dilaporkan berhubungan dengan kejadian KNF, diantaranya pekerjaan yang terpapar dengan formaldehid, debu kayu, asap dan bahan kimia. Faktor diit karsinogenik seperti kebiasaan mengkonsumsi ikan asin yang diduga mengandung nitrosamin, makanan lain yang diasinkan atau diawetkan, kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol juga dilaporkan berhubungan dengan kejadian KNF. Namun, dilaporkan hasil yang bervariasi pada beberapa laporan yang dapat disebabkan karena perbedaan karakteristik dari penelitian.^{1-3,14-16}

Faktor infeksi, rasial dan pola geografis yang khas mengindikasikan adanya interaksi yang unik antara infeksi, genetik dan lingkungan.^{2,3,17-19} Etiologi dari KNF telah banyak dijelaskan, antara lain kerentanan genetik, infeksi EBV, faktor risiko lingkungan, paparan pekerjaan dan diit tertentu berkontribusi terhadap perkembangan KNF.^{1,14,20} EBV, virus yang terdapat dimana saja dan menginfeksi lebih dari 90% orang dewasa di dunia, merupakan faktor risiko penting pada perkembangan KNF. Namun, KNF terjadi pada persentase kecil pada populasi yang terinfeksi EBV. Tidak ditemukannya KNF pada sebagian besar karier EBV

menimbulkan dugaan bahwa infeksi EBV saja tidak cukup untuk menyebabkan timbulnya KNF.²¹⁻²³ Hal dilaporkan berhubungan dengan kontrol imunitas yang dimediasi oleh sel T.³

Pertumbuhan keganasan akibat virus sangat ditentukan oleh respon imun host.⁴ *Toll-like receptors* (TLRs) muncul sebagai komponen penting dari sistem imunitas bawaan yang dapat mengenali variasi yang luas dari struktur mikroba yang dikenal dengan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dan *danger-associated molecular patterns* (DAMPs) virus, bakteri, protozoa dan jamur.^{3,17,24-26} TLRs memiliki peran penting dalam resistensi terhadap infeksi dengan menginisiasi sistem imun selama proses infeksi berlangsung melalui berbagai mekanisme pertahanan *host*.^{3,27}

Fakta menunjukkan bahwa TLRs mengontrol kemampuan sel dendritik dalam mensensitisasi sel T naif dan menginisiasi sistem imunitas adaptif. Oleh karena kemampuan TLRs dalam memodulasi sistem imunitas adaptif, TLRs menjadi salah satu strategi target pengobatan yang menjanjikan pada kondisi dimana sistem imunitas adaptif tidak bekerja maksimal seperti pada kondisi sepsis, penyakit *auto-immune*, kanker dan alergi.³ Terdapat dua jalur sinyal TLRs, yaitu jalur MyD88-IRAK4 yang melibatkan seluruh famili protein TLRs kecuali TLR3 dan TLR3 yang menggunakan jalur TLR3-Unc93b-TRIF-TRAF3 yang akan mengekspresikan sitokin pro inflamasi.^{24-26,28} Oleh karena itu, TLR3 merupakan protein yang unik pada famili TLRs dan diduga terlibat dalam perkembangan tumor dengan teraktivasinya sistem imun.²⁴

TLRs berperan penting dalam mensensitisasi, mengontrol, menghancurkan patogen dan memberikan respon terhadap infeksi virus.²⁹ Polimorfisme TLR3 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) diduga mempengaruhi kerentanan individu terhadap kanker. Polimorfisme yang diwariskan ini berdampak pada heterogenitas respon sistem imun berupa perubahan pada fungsi dan efek anti virus. Variasi genetik inilah yang berperan sebagai regulator penting antara sistem imunitas dan respon sel *host* terhadap infeksi dan keganasan.^{24,29} Variasi *toll-like receptor-3* (TLR3) SNPs terbanyak adalah rs3775291 dan rs3775290 pada populasi Asia.²⁴ Studi metaanalisis pada etnik Afrika yang dilakukan di Moroko dan Tunisia menemukan bahwa rs3775291 secara signifikan berhubungan dengan risiko

kejadian KNF.³⁰ Studi lain di Afrika Utara juga menemukan SNPs rs3775391 memiliki hubungan yang kuat dengan risiko kejadian KNF.²⁹ Oleh karena itu, TLR3 SNPs sangat berpotensi sebagai biomarker untuk mengevaluasi risiko kanker. Dengan demikian, polimorfisme TLR3 yang dikaitkan dengan keturunan dan lingkungan dapat menjadi faktor penting yang menjembatani hubungan antara faktor genetik dan lingkungan luar.²⁴ Lebih lanjut, TLR3 juga menjadi strategi baru dalam tatalaksana pasien kanker kepala dan leher.²⁷

Penelitian mengenai keganasan dengan berbasis etnik di Indonesia pernah dilakukan oleh Sudoyo AW mengenai kanker kolorektal usia muda etnik Jawa, Sunda, Makassar dan Minangkabau di Indonesia : kajian klinikopatologi dan imunohistokimia instabilitas mikrosatelit. Hal ini didasarkan bahwa penetapan kelompok penelitian penting untuk masa depan, dimana pendekatan kanker tidak hanya pada populasi melainkan akan berpindah pada profil genetik individual sebagai dasar penentuan strategi pencegahan, deteksi dini dan terapi kanker. Hasil penelitian tersebut antara lain mendapatkan bahwa : 1) Tidak terdapat perbedaan pola ekspresi protein MSH2 dan MLH1 antara usia muda dan tua pada orang Indonesia suku Jawa, Sunda, Minangkabau dan Makassar dan 2) Kanker kolorektal usia muda pada orang Indonesia suku Jawa, Sunda, Minangkabau dan Makassar tidak ada yang dapat dikelompokkan dalam kanker kolorektal herediter berdasarkan hasil wawancara menggunakan perangkat kriteria Amsterdam sehingga dapat dikelompokkan dalam kategori kanker kolorektal sporadik.³¹ Penelitian lain berbasis etnik juga dilakukan oleh Harahap WA, Arisanty D, Khambri D, Yanwirasti dan Mubarika S mengenai metilasi *promoter* gen *Breast Cancer Gene-1* (BRCA1) dan pengaruhnya terhadap karakteristik kanker payudara premenopause sporadik etnik Minangkabau. Penelitian tersebut mendapatkan hasil bahwa pemeriksaan metilasi pada kanker payudara sporadik premenopause etnik Minangkabau ternyata 60% lebih besar dari laporan pustaka yang berpengaruh terhadap prognosis kanker itu sendiri.³²

Sementara itu, penelitian mengenai KNF sendiri pada etnik Minangkabau dilaporkan oleh Rahman S mengenai hubungan *deoxyribonucleic acid* (DNA) EBV, alel HLA-DRB1 dan polimorfisme gen CYP2E1 (rs2031920) dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau dengan kesimpulan bahwa terdapat

hubungan DNA EBV dan alel HLADRB1*11 dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau. Namun, tidak terdapat hubungan alel HLADRB1*3 dan polimorfisme gen CYP2E1 (rs2031920) dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau.⁴ Sejalan dengan itu, penelitian mengenai hubungan alel *human leukocyte antigen* (HLA) A*11 dengan kejadian KNF juga dilaporkan oleh Sari JTY dengan hasil tidak terdapat hubungan yang bermakna alel HLA-A*11 dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau.³³ Grecwin DA melaporkan dalam penelitiannya bahwa tidak terdapat perbedaan alel HLA-A*02 antara pasien KNF dengan kontrol pada etnik Minangkabau.³⁴ Keterkaitan yang erat antara infeksi virus, paparan zat kimia karsinogenik dan kerentanan genetik sel *host* yang mendasari pada patogenesis KNF menjadikan KNF sebagai objek penelitian yang bertujuan untuk mendapatkan pemahaman yang lebih baik mengenai keterkaitan antara berbagai macam faktor yang saling mempengaruhi dalam perkembangan KNF.³⁵ Selain itu, belum adanya data mengenai hubungan polimorfisme TLR3 pada pasien KNF pada etnik Minangkabau menjadi alasan perlunya dilakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah yang akan diteliti adalah apakah terdapat hubungan polimorfisme *toll-Like receptor-3* dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau.

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan polimorfisme *toll-like receptor-3* dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan polimorfisme *toll-like receptor-3* dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi polimorfisme *toll-like receptor-3* (rs3775291) pada pasien penderita KNF pada etnik Minangkabau.
2. Mengetahui hubungan polimorfisme *toll-like receptor-3* (rs3775291) pada pasien penderita KNF pada etnik Minangkabau.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar dan acuan bagi penelitian *toll-like receptor-3* pada penderita KNF pada etnik Minangkabau.

1.5.2 Bidang Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi data epidemiologi dan molekuler penderita KNF pada etnik Minangkabau. Selain itu, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan kepustakaan dalam meningkatkan pemahaman mengenai KNF dan memberikan sumbangan bagi khasanah ilmu pengetahuan.

1.5.3 Bidang Pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi salah satu masukan bagi praktisi sehingga dapat memberikan penjelasan yang optimal pada pasien penderita KNF dan keluarga.



