

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang berasal dari epitel nasofaring.¹ Karsinoma nasofaring merupakan suatu penyakit yang penyebarannya bervariasi sesuai distribusi geografis dan etnis diseluruh dunia.² Berdasarkan data dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC), terdapat 80.000 kasus baru KNF di seluruh dunia pada tahun 2002, dimana 40% kasus tersebut terjadi di Cina.³ Insidensi KNF berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (globocan) didapatkan 129.079 kasus baru KNF pada tahun 2018.⁴

Insiden KNF di daerah tidak endemik 1/100.000, sedangkan insiden di daerah endemik 25-30/100.000 seperti di Cina dan Asia Tenggara.⁵ Insiden tertinggi di dunia dijumpai pada penduduk daratan Cina bagian selatan terutama di provinsi Guangdong dan Guangxi mencapai 50 atau lebih/100.000 penduduk/tahun.⁶ Negara-negara di Asia Tenggara seperti Thailand, Vietnam, Malaysia, Singapura dan Indonesia memiliki insiden menengah dengan angka kejadian sekitar 5-9/100.000 penduduk/tahun.⁷ Di daerah tidak endemik KNF adalah keganasan yang jarang terjadi termasuk sebagian besar negara barat, Amerika Latin dan Jepang.⁸

Di Indonesia, KNF menempati urutan ke empat setelah keganasan leher rahim, payudara, kulit dan merupakan keganasan paling banyak di kepala dan leher.⁹ Berdasarkan kejadian seluruh karsinoma kepala dan leher, KNF menempati urutan pertama dengan angka kejadian 6,2/100.000 penduduk dengan perkiraan 12.000 kasus pertahun.⁹ Di Jakarta dari data di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo juga melaporkan KNF merupakan keganasan paling sering pada daerah kepala dan leher.⁹ Di Sumatera Barat dari data di RSUP Dr.M. Djamil juga melaporkan KNF merupakan tumor ganas paling sering pada daerah kepala dan leher.¹⁰ Data terbaru di Sub Bagian Onkologi Poliklinik rawat jalan THT-KL RSUP Dr. M. Djamil Padang mencatat 29 kasus baru KNF pada tahun 2017, pada tahun 2018 didapatkan 37 kasus baru KNF dan 32 kasus baru KNF pada tahun 2019.

Karsinoma nasofaring disebabkan oleh multifaktorial dan belum diketahui secara pasti penyebabnya.¹¹ Beberapa faktor risiko yang kini masih diteliti

diantaranya adalah faktor infeksi *Epstein Barr Virus* (EBV), faktor genetik dan faktor lingkungan.¹² Beberapa peneliti telah menyatakan kejadian KNF erat kaitannya dengan infeksi EBV.¹³ Hubungan ini dibuktikan dengan terdapatnya titer antibodi terhadap antigen EBV di sebagian besar penderita KNF serta ditemukannya *Deoxyribonucleic* (DNA) dan *Ribonucleic Acid* (RNA) ataupun protein EBV pada sel tumor yang diambil dari hasil biopsi pada pasien KNF.¹⁴ Sekitar 90% dari populasi dunia telah terinfeksi EBV, tetapi hanya sebagian kecil populasi yang terinfeksi EBV menderita KNF.^{15,16} Hal ini disebabkan karena banyak faktor yang dapat menyebabkan reaktivasi EBV yang dipicu oleh genetik, karsinogenik dan lingkungan.^{10,14} Transformasi tumorigenesis oleh EBV melibatkan interaksi respon imun *host* yang terganggu dan lingkungan inflamasi yang kronis mungkin memainkan peran utama.¹⁵

Pada pasien KNF, infeksi EBV mengalami fase laten II yang mengekspresikan *Epstein Barr Nuclear Antigen 1* (EBNA-1), *Latent Membrane Protein 1* (LMP-1) dan LMP-2.¹⁷ Gen EBNA-1 mengkode protein EBNA-1 untuk infeksi fase laten virus dalam replikasi DNA.¹⁸ *Epstein Barr Nuclear Antigen 1* memainkan peran penting dalam infeksi EBV yang diketahui secara konsisten diekspresikan dalam keganasan terkait EBV termasuk KNF.¹⁹ *Epstein Barr Nuclear Antigen 1* mempengaruhi banyak jalur seluler, termasuk proliferasi sel, invasi, kelangsungan dan perbaikan DNA.¹⁵

Faktor lain seperti genetik berhubungan dengan *Human Leukocyte Antigen* (HLA) kelas I.²⁰ Tingginya insiden KNF dalam suatu keluarga dihubungkan dengan dengan peran dari HLA, hal tersebut didukung oleh laporan yang menyebutkan bahwa 7.2% penderita KNF di Hongkong, 5.9% penderita di Guangzhou Cina dan 1.85% penderita di Shanghai Cina memiliki riwayat keluarga yang menderita kanker terutama KNF.³ Beberapa studi lain mendukung hipotesis yang menyatakan EBV dapat menyebabkan *down regulation* ekspresi alel-alel HLA yang akan menyebabkan sel kanker dapat menghindari dari respon imun dengan berkurangnya ekspresi antigen EBV dari sel kanker.¹⁷ Pada individu dengan alel HLA tertentu 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.²⁰

Berbagai faktor lingkungan telah dilaporkan berhubungan dengan kejadian KNF, diantaranya konsumsi ikan asin yang diduga akibat kandungan nitrosamin, paparan polusi polutan beracun (formaldehid) di udara, debu kayu, merokok dan konsumsi alkohol.³ Dilaporkan dalam suatu penelitian bahwa konsumsi ikan asin pada etnik Kanton, terutama selama masa kanak-kanak berkorelasi dengan peningkatan risiko KNF di populasi endemik.²⁰ Orang-orang disana memiliki kebiasaan tradisional jangka panjang bahwa mereka suka makan makanan asin, makanan asap dan makanan yang diawetkan, makanan ini mengandung bahan kimia mutagenik terutama nitrosamin yang mudah menguap yang dapat menyebabkan karsinogenesis.²¹ Risiko terjadinya KNF pada orang dewasa yang mengkonsumsi ikan asin setiap hari diperkirakan meningkat 1,8-7,5 kali dibandingkan dengan yang tidak atau hanya sedikit mengkonsumsi ikan asin.³

World Health Organization (WHO) mengklasifikasikan KNF menjadi 3 tipe; tipe 1 adalah *keratinizing squamous cell carcinoma*, tipe 2 adalah *non keratinizing carcinoma* dan tipe 3 adalah *undifferentiated carcinoma*.¹⁹ Klasifikasi patologi ini telah berulang kali dikorelasikan dengan gambaran klinikopatologi, respon terapi dan prognosis.²² Karsinoma nasofaring tipe *non keratinizing carcinoma differentiated* dan *undifferentiated* mendominasi di daerah endemik, sedangkan tipe *keratinizing squamous cell carcinoma* paling sering di daerah tidak endemik seperti Amerika Serikat.²² Tipe *non keratinizing carcinoma differentiated* dan *undifferentiated* terkait dengan infeksi EBV.²³

Karsinoma nasofaring sulit untuk didiagnosis secara dini karena letaknya yang tersembunyi¹⁹ dan pada stadium dini umumnya tidak terdapat gejala klinis yang khas sehingga pasien tidak datang untuk berobat.¹⁰ Sebagian besar penderita KNF baru datang ke dokter setelah terdapat keluhan berupa pembesaran kelenjar getah bening di leher. Rahman¹⁰ melaporkan dari 38 kasus KNF selama periode Juli 2010 hingga Juni 2012 yang dirawat di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang, pembesaran kelenjar getah bening leher merupakan gejala yang paling sering dikeluhkan oleh pasien (97,3%). Rahman²⁴ dalam penelitiannya tahun 2018 melaporkan sebagian besar kasus KNF (91,3%) merupakan stadium lanjut yang terdiri dari stadium III (13,0%) dan stadium IV (78,3%).

Diagnosis KNF ditegakkan dari biopsi nasofaring untuk melihat jenis histopatologisnya, ini merupakan prosedur yang invasif yang dapat menyebabkan perdarahan serta tidak dapat diulangi dengan mudah.²⁵ Oleh karena tindakan biopsi dapat menyebabkan pembengkakan jaringan lunak dan atau hematoma.²⁶ Para peneliti telah menganjurkan pemeriksaan diagnostik tidak invasif yang lebih sederhana untuk deteksi KNF secara dini khususnya di daerah endemik, yang juga berpotensi sebagai alat prognostik untuk penilaian terapi yang membutuhkan pengambilan sampel yang berulang.²⁵ Hutajulu²⁷ pada penelitiannya melaporkan dari 50 kasus KNF, 22 pasien resiko tinggi dan 25 kontrol normal yang dianalisis secara PCR untuk mendeteksi DNA EBV dengan pengambilan sampel menggunakan teknik *brushing* pada nasofaring, terdeteksi positif EBV pada 49 (98%) kelompok KNF, 4 (16%) kelompok kontrol normal dan semua 22 kelompok risiko tinggi. Lao²⁸ dalam studinya pada pasien di Vietnam, 95 sampel pasien KNF dan 95 sampel tidak KNF dilakukan *brushing* nasofaring untuk mendeteksi gen EBNA-1, EBNA-2, LMP-1 dan LMP-2 didapatkan hasil positifnya yaitu 46.3%, 49.5%, 45.3% dan 47.4% pada pasien KNF dan tidak signifikan pada pasien tidak KNF yaitu 1.05% (1 dari 95 sampel). Namun tindakan *brushing* nasofaring trans nasal ini memiliki keterbatasan akses jika ada kelainan anatomi hidung, adanya septum deviasi, adanya hipertrofi konka dan visualisasi pengambilan sampel kurang jelas sehingga membutuhkan endoskopi untuk penempatan sikat yang akurat.²⁹ Metode pengambilan sampel yang sederhana seharusnya tidak memerlukan visualisasi nasofaring dengan endoskopi.²⁹

Wang³⁰ dalam penelitian imunohistokimianya di Guangzhou pada 177 pasien KNF dan 50 pasien nasofaringitis kronis, didapatkan EBNA-1 terdeteksi pada 154 dari 177 (87%) jaringan KNF dengan pewarnaan lebih kuat pada stadium III dan IV dari pada stadium awal (stadium I dan II) namun EBNA-1 tidak terdeteksi pada jaringan 50 pasien nasofaringitis kronis. Borthakur¹⁹ melaporkan penelitiannya di India Timur melakukan biopsi jaringan nasofaring kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia pada 40 blok paraffin kelompok KNF dan 20 blok paraffin kelompok kontrol sehat, didapatkan 37 (92,5%) dari 40 pasien KNF menunjukkan positif EBNA-1, dimana 18 (45%) dari 18 pasien KNF positif kuat EBNA-1 WHO tipe III, 11 (30%) dari 12 positif kuat EBNA-1 WHO tipe II

dan 8 (25%) dari 10 pasien positif kuat EBNA-1 WHO tipe I sedangkan pada kontrol sehat tidak menunjukkan adanya pewarnaan positif EBNA-1.

Guideline National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 menganjurkan pemeriksaan *load DNA EBV* serum atau plasma menggunakan metode *quantitative polymerase chain reaction (qPCR)* yang menargetkan sekuens genomik DNA EBV seperti BamHI-W, EBNA atau LMP karena *load DNA EBV* dapat menggambarkan prognosis dan perubahan dalam respon terhadap terapi.³¹ Gu³² pada 95 serum pasien KNF dan 88 kontrol sehat didapatkan kadar IgG terhadap EBNA-1 pada KNF lebih tinggi yaitu (7,07 520,7) dari pada kontrol sehat (4,80 498.8) dengan *cutoff* (4,000). Fournie yang dikutip oleh Lo³³ mengemukakan bahwa DNA plasma mungkin merupakan penanda kematian sel, dalam hal ini apoptosis dalam jaringan tumor telah terbukti berkorelasi dengan adanya DNA dalam serum pasien. Rozianty³⁴ dalam penelitiannya menggunakan qPCR pada 15 pasien KNF didapatkan *load DNA EBV* pada stadium awal (stadium II) sebesar 684 *copy number/ml*, sedangkan pada stadium lanjut (stadium III-IV) sebesar 1450 *copy number/ml*. Yip³⁵ dalam penelitiannya melaporkan bahwa sensitivitas dan spesifisitas deteksi EBV qPCR lebih tinggi dalam sampel plasma jika dibandingkan sampel serum, yaitu 91:93 dan 84:76.

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 16 per 100.000 orang/tahun.³⁶ Insiden KNF berbeda tiap kelompok etnik walaupun tinggal di wilayah yang sama, misalnya di provinsi Guangdong kejadian KNF pada orang yang berbicara dengan dialek Guangzhou dua kali lebih tinggi daripada orang yang berbicara dengan dialek Hakka, Hokkien dan Chiu Chau yang sebagian besar merupakan keturunan dari nenek moyang di Cina Utara sedangkan yang berbicara dengan dialek Guangzhou sebagian besar merupakan keturunan dari suku lokal Bai-yue di Cina Selatan.³⁷ Perbedaan insidensi pada dua etnik tersebut diduga berhubungan dengan faktor genetik, akan tetapi faktor infeksi dan lingkungan tidak bisa disingkirkan.³⁸

Indonesia adalah negara dengan suku yang sangat beragam, hasil *Institute of South Asian Studies* mendapatkan bahwa terdapat sekitar 633 suku yang

diperoleh dari pengelompokan suku yang ada di Indonesia.³⁹ Dengan keragaman etnik di Indonesia 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 peran infeksi EBV pada KNF di Indonesia dapat diketahui dalam upaya pencegahan penyakit ini.¹⁰ Sumatera Barat merupakan salah satu provinsi di Indonesia dengan penduduk mayoritas etnik Minangkabau.³⁹ Masyarakat Minangkabau merupakan bagian dari masyarakat Deutro Melayu (Melayu Muda) yang melakukan migrasi dari daratan Cina Selatan ke pulau Sumatera sekitar 2.000-2.500 tahun yang lalu.⁴⁰

Beberapa penelitian mengenai KNF pada etnis Minangkabau pernah dilakukan, seperti Rahman⁴¹ yang menyimpulkan bahwa terdapat hubungan DNA EBV dan alel HLA-DRB1*11 dengan kejadian KNF pada etnis Minangkabau dan Sari⁴² yang meneliti mengenai hubungan alel HLA A*11 dengan kejadian KNF pada etnis Minangkabau menyimpulkan bahwa alel HLA-A*11 positif ditemukan pada sebagian besar responden KNF etnis Minangkabau. Sementara itu masih terbatas penelitian hubungan EBNA-1 dengan kejadian KNF. Berdasarkan latar belakang belakang di atas, serta belum adanya data mengenai hubungan EBNA-1 dengan kejadian KNF pada masyarakat etnis Minangkabau yang berobat ke RSUP Dr. M. Djamil Padang dan tingginya kasus KNF baru yang datang berobat merupakan salah satu alasan perlunya dilakukan penelitian ini untuk menganalisis hubungan EBNA-1 dengan kejadian KNF pada masyarakat etnis Minangkabau.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan DNA EBV (EBNA-1) dengan kejadian KNF pada pasien etnis Minangkabau

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan DNA EBV (EBNA-1) dengan kejadian KNF pada etnis Minangkabau

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan DNA EBV (EBNA-1) dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai rerata ekspresi DNA EBV (EBNA-1) pasien KNF dan kontrol sehat pada etnik Minangkabau
2. Mengetahui hubungan DNA EBV (EBNA-1) dengan 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 EBNA-1 pada penderita KNF pada etnik Minangkabau

1.5.2 Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data epidemiologi dan molekular mengenai EBNA-1 pada penderita KNF pada etnik Minangkabau di RSUP Dr. M. Djamil di Padang dan dapat digunakan sebagai salah satu data untuk penelitian selanjutnya

1.5.3 Bidang Pelayanan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu masukan bagi praktisi kesehatan dalam mengembangkan modalitas sebagai deteksi dini dan prognostik bagi penderit KNF pada etnik Minangkabau

