

Artikel Penelitian

Perbedaan Alel *Human Leucocyte Antigen A*02* antara Pasien Karsinoma Nasofaring dengan Kontrol pada Etnik Minangkabau

Debby Apri Grecwin¹, Sukri Rahman¹, Al Hafiz¹, Eti Yerizel¹, Hafni Bachtiar²

1) Departemen THK-KL FK Unand/RSUP Dr.M. Djamil, Padang 2) Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

ABSTRAK

Pendahuluan: Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang berasal dari sel epitel nasofaring dengan pola epidemiologi yang unik. Etiologi keganasan ini merupakan interaksi kompleks antara faktor genetik, infeksi laten virus Epstein-Barr (VEB) dan paparan terhadap karsinogen lingkungan. Secara genetik, terdapat gen *human leucocyte antigen* (HLA) yang berperan pada patogenesis KNF. Gen ini dikelompokkan menjadi kelas I dan kelas II yang bersifat sangat polimorfik. Kerentanan genetik terhadap KNF pada populasi dengan risiko tinggi berhubungan dengan gen HLA kelas I. Beberapa penelitian menyatakan bahwa alel HLA-A*02 berhubungan dengan kejadian KNF. **Tujuan:** Mengetahui perbedaan alel HLA-A*02 antara pasien KNF dengan kontrol pada etnik Minangkabau. **Metode:** Penelitian analitik dengan menggunakan disain potong lintang dilakukan terhadap 16 pasien KNF etnik Minangkabau dan 16 orang sehat etnik Minangkabau sebagai kontrol. Pemeriksaan molekuler dilakukan pada responden untuk melihat ekspresi HLA-A*02 dengan metode *polymerase chain reaction-sequence specific primer* (PCR-SSP). Data dianalisis secara statistik dengan program komputer dan dinyatakan bermakna jika $p < 0,05$. **Hasil:** Pada penelitian ini didapatkan 6 orang pasien KNF dan 3 orang kontrol dengan HLA-A*02 positif. Secara statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna alel HLA-A*02 antara pasien KNF dengan kontrol pada etnik Minangkabau. **Kesimpulan:** Tidak terdapat perbedaan alel HLA-A*02 antara pasien KNF dengan kontrol etnik Minangkabau.

Kata kunci: Karsinoma nasofaring, HLA-A*02, virus Epstein-Barr, PCR-SSP

ABSTRACT

Introduction: *Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant tumor originating from nasopharyngeal epithelial cells with unique epidemiological patterns. The etiology of this malignancy is resulted from a complex interaction between genetic factors, latent infection of Epstein-Barr virus (EBV) and exposure to environmental carcinogens. Genetically, there is the human leucocyte antigen (HLA) gene that plays a role in the pathogenesis of NPC. These genes are grouped into class I and class II which are highly polymorphic. Genetic susceptibility to NPC in high-risk populations is associated with class I HLA genes. Several studies have suggested that HLA-A*02 allele is associated with NPC incidence. Objective:* To determine the differences of HLA-A*02 allele between NPC patients and controls in Minangkabau ethnic. **Methods:** An analytical study using cross-sectional design was conducted on 16 NPC patients and 16 healthy people as controls in Minangkabau ethnic. Molecular examination was performed on respondents to see HLA-A*02 expression by primary polymerase chain reaction-sequence specific primer (PCR-SSP). Data were analyzed statistically by computer programs and were declared significant if $p < 0.05$. **Results:** In this study there were positive HLA-A*02 in patients and controls. Statistically there were no significant differences of HLA-A*02 allele between NPC patients and controls. **Conclusion:** There was no difference of HLA-A*02 allele between NPC patients with controls in Minangkabau ethnic.

Keywords: *Nasopharyngeal carcinoma, HLA-A*02, Epstein Barr virus, PCR-SSP*

Korespondensi

Sukri Rahman, Departemen THK-KL FK Unand/RSUP Dr.M. Djamil, Padang Email: sukrirahman@med.unand.ac.id

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang berasal dari sel epitel nasofaring.^{1,2} *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2008 melaporkan lebih dari 80% pasien KNF berada di Asia.³ Insiden KNF di Asia Tenggara dilaporkan beragam. Mahdavi³ (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 keempat setelah keganasan serviks, payudara dan kulit.⁴ Salehiniya⁵ 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.⁶ Rahman S⁷ melaporkan bahwa terdapat 38 kasus baru KNF selama periode 2010-2012 di poliklinik THT-KL RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Virus Epstein Barr menginfeksi 95% populasi dunia dan sudah sejak lama dihubungkan dengan KNF.^{8,9} 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 ini diturunkan secara heterozigot ko-dominan dan dikelompokkan menjadi HLA kelas I dan HLA kelas II. Gen HLA bersifat sangat polimorfik, yang dapat menyebabkan kerentanan atau proteksi terhadap KNF.¹⁰⁻¹² Individu yang mewarisi alel HLA dengan penurunan kemampuan menyajikan antigen VEB kepada sistem imun diasumsikan berisiko tinggi menderita KNF.⁹ Beberapa penelitian tentang hubungan HLA-A*02 dan KNF di Indonesia, di antaranya dilakukan oleh Judajana¹³ (2009) yang mendapatkan hubungan yang bermakna antara HLA-A*02 dan KNF pada etnik Jawa sedangkan Djufri¹⁴ mendapatkan tidak ada hubungan antara HLA-A*02 dan KNF pada penelitian di Makassar. Penelitian tentang hubungan alel HLA dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau belum pernah dilakukan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan disain *cross sectional comparative study*. Penelitian dilakukan di Bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-KL) Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (FK Unand)/ Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang serta Laboratorium Biomedik FK Unand untuk pemeriksaan alel HLA-A*02. Penelitian dilakukan mulai April 2018 sampai April 2019.

Populasi adalah pasien KNF etnik Minangkabau yang datang berobat ke

poliklinik sub-bagian Onkologi THT-KL RSUP Dr. M. Djamil Padang dan belum mendapat pengobatan. Populasi kontrol adalah bukan pasien KNF yang disetarakan jenis kelamin dan umur dengan variasi ± 3 tahun. Kedua responden pada penelitian ini baik pasien maupun kontrol memiliki garis keturunan Minangkabau tiga generasi ke atas termasuk responden. Sampel penelitian ini adalah 16 responden KNF dan 16 responden kontrol.

Prosedur dan Pengumpulan Data

Sampel penelitian diambil dari darah vena kubiti sebanyak 4 cc lalu dimasukkan ke dalam tabung steril yang mengandung EDTA (*ethylene diamine tetra acetic acid*). DNA genomik diisolasi dari sampel darah sebanyak 300 μ l menggunakan *Genomic DNA Mini Kit*. Pemeriksaan Alel HLA-A*02: Genotyping alel HLA-A*02 dilakukan dengan metode sequence-specific primer polymerase chain reaction (PCR-SSP). Primer yang digunakan untuk amplifikasi alel HLA-A*02 adalah:84

Primer forward 1 TCC TCG TCC CCA GGC TCT

Primer reverse 1 GTG GCC CCT GGT ACC CGT. Beberapa sampel yang menunjukkan hasil elektroforesis positif selanjutnya dilakukan sekuensing di 1st Base Singapore untuk memastikan bahwa hasil PCR sesuai dengan untaian alel HLA-A*02. Hasil sekuensing kemudian dilakukan proses BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) pada NCBI untuk memastikan hasil PCR tersebut adalah HLA-A*02.

HASIL

Karakteristik responden pada tabel 1 memperlihatkan bahwa berdasarkan jenis kelamin, kejadian KNF lebih sering terjadi pada laki-laki (56,25%) dibandingkan dengan wanita (43,75). Rerata kelompok umur responden KNF adalah $43,69 \pm 13,16$. Keluhan utama responden KNF yang paling banyak saat datang berobat adalah benjolan di leher (25%), diikuti hidung berdarah, hidung tersumbat dan telinga berdengung masing-masingnya sebanyak 18,75%.

Selanjutnya, riwayat kebiasaan makan ikan asin dari kecil, merokok > 6 bulan dan memasak dengan kayu bakar didapatkan lebih tinggi pada pasien KNF

dibandingkan kontrol. Kebiasaan minum alkohol tidak ditemukan pada pasien KNF dan justru terdapat pada kontrol. Riwayat tumor ganas dalam keluarga didapatkan lebih tinggi pada kontrol dibandingkan pasien KNF. Jenis histopatologi KNF yang paling banyak ditemukan adalah WHO tipe III, yakni sebanyak 68,75%, diikuti oleh WHO tipe II sebanyak 31,25% dan tidak ditemukan adanya WHO tipe I. stadium IVa merupakan yang paling banyak ditemukan pada saat pasien datang berobat, yakni 68,75%.

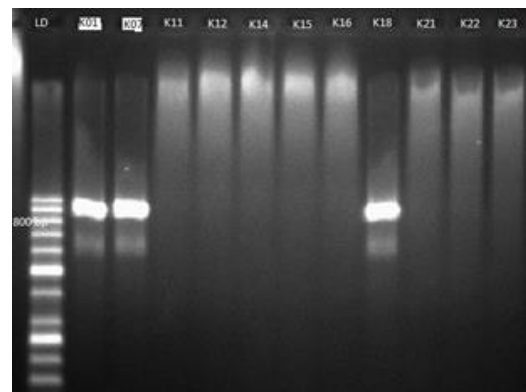
Pemeriksaan alel HLA-A*02 diawali dengan proses isolasi DNA. Ekstraksi DNA dilakukan dengan menggunakan *Purelink Genomic DNA mini kit (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)* yang meliputi tahap preparasi sampel, tahap lisis sel, tahap pengikatan DNA, tahap pencucian dan tahap elusi DNA. Dari hasil isolasi DNA didapatkan nilai terendah konsentrasi DNA 9,6 ng/ µl dan konsentrasi tertinggi 107,3 ng/ µl. Nilai ini menjadi acuan dalam pengambilan sampel DNA untuk melanjutkan proses PCR.

Tabel 1 Karakteristik Responden

Karakteristik	KNF (n=16)		Kontrol (n=16)	
	f	%	f	%
Jenis kelamin				
Laki-laki	9	56,25	9	56,25
Wanita	7	43,75	7	43,75
Usia (tahun), rerata±SD				
	43,69 ± 13,16		43,06 ± 13,64	
Keluhan				
Benjolan di leher	4		25,00	
Hidung berdarah	3		18,75	
Hidung tersumbat	3		18,75	
Telinga berdengung	3		18,75	
Telinga terasa penuh	2		12,50	
Nyeri kepala	1		6,25	
Riwayat Kebiasaan dan Keluarga				
	KNF (n=16)		Kontrol (n=16)	
	f	%	f	%
Makan ikan asin dari kecil	9	56,25	5	31,25
Merokok > 6 bulan	9	56,25	8	50,00
Minum alkohol ≥ 2x/ minggu	0	0	2	12,50

Memasak dengan kayu bakar	6	37,50	0	100
Riwayat tumor ganas dalam keluarga	3	18,75	4	25,00
Jenis Histopatologi		f	(%)	
WHO tipe I		0	0	
WHO tipe II		5	31,25	
WHO tipe III		11	68,75	
Stadium KNF		F	(%)	
I		0	0	
II		2	12,50	
III		3	18,75	
IVa		11	68,75	

Pada gambar 1 tampak gambaran pita DNA HLA-A*02 pasien KNF yang berada pada 814 bp. Alel HLA-A*02 dinyatakan positif apabila diperoleh pita DNA berukuran ± 814 bp.



Gambar 1 Hasil PCR Alel HLA-A*02 pada Kelompok KNF

Untuk memastikan bahwa hasil PCR tersebut sesuai dengan untaian alel HLA-A*02, maka beberapa sampel yang menunjukkan hasil elektroforesis positif selanjutnya dilakukan sekuensing di *Ist Base Singapore*. Hasil sekuensing kemudian dilakukan proses BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) pada NCBI untuk memastikan hasil PCR tersebut adalah HLA-A*02.

Berdasarkan tabel 2 didapatkan bahwa frekuensi alel HLA-A*02 positif lebih sering muncul pada pasien KNF (37,5%) dibandingkan kontrol (18,75%). Namun dari hasil uji statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara pasien KNF dengan kontrol ($p > 0,05$).

Tabel 2. Perbedaan Alel HLA-A*02 pada Pasien KNF dan Kontrol

Alel HLA- A*02	KNF (n=16)		Kontrol (n=16)		p value
	F	%	f	%	
Negatif	10	62,5	13	81,25	0,43
Positif	6	37,5	3	18,75	
Total	16	100	16	100	

DISKUSI

Penelitian ini mengikutsertakan 16 responden KNF dan 16 responden kontrol. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian KNF lebih banyak terjadi pada laki-laki (56,25%) dibandingkan wanita dengan rasio 1,3:1. Hasil ini sesuai dengan penelitian Naomi¹⁵ di rumah sakit Hasan Sadikin Bandung (64,7%) dan Adham⁴ di RSCM Jakarta (70,4%). Insiden KNF di Indonesia sebanyak 5,7 pada laki-laki dan 1,9 pada wanita per 100.000 penduduk.³ Angka ini lebih tinggi dibandingkan angka insiden KNF secara global, dimana sebanyak 1,9 pada laki-laki dan 0,8 pada wanita per 100.000 penduduk.⁵ Predominan pada laki-laki diamati pada daerah endemik dan non endemik.^{1,16,17}

Salah satu faktor risiko KNF adalah paparan terkait okupasi, seperti debu kayu, formaldehid, uap, asap, bahan kimia, bahan yang mudah terbakar, debu kapas, pelarut (asam fenoksi, klorofenol). Hasil penelitian dengan responden 29.000 orang pekerja kayu di Inggris dan Amerika Serikat menunjukkan hubungan antara paparan kayu dan peningkatan risiko KNF. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa paparan formaldehid meningkatkan risiko KNF.^{5,18}

Berdasarkan literatur, angka kejadian KNF lebih banyak terjadi pada usia sekitar 40 tahun atau lebih disebabkan oleh proses karsinogenesis yang bersifat multi step dan multi faktor, sehingga membutuhkan waktu yang cukup lama (beberapa dekade) setelah terpapar oleh faktor risiko.^{5,19}

Pada penelitian ini, keluhan utama pasien paling banyak yang membuat mereka datang berobat adalah benjolan di leher, yakni sebanyak 25%, diikuti hidung berdarah dan hidung tersumbat, masing-masingnya sebanyak 18,75%. Suatu analisis retrospektif dari 4.768 pasien mendapatkan gejala benjolan di leher sebanyak 76%,

keluhan nasal 73%, gejala aural 62% dan kelumpuhan nervus kranialis 20%. Literatur menyatakan bahwa umumnya penderita KNF baru datang berobat pada stadium lanjut dengan klinis sudah terdapat keluhan yang mengganggu seperti adanya benjolan di leher.²⁰

Sama dengan penelitian lain mengenai tipe histopatologi KNF di daerah endemik, penelitian ini juga memperlihatkan bahwa tipe yang paling banyak ditemukan adalah karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO tipe III), yaitu sebanyak 11 kasus (68,75%). Karsinoma nasofaring WHO tipe I ditemukan pada daerah non endemik sedangkan WHO tipe II dan tipe III sering ditemukan pada daerah yang endemik dan dikaitkan dengan infeksi Virus Epstein Barr (VEB).^{21,22} Penelitian Diniati⁸⁸ di Pekanbaru mendapatkan KNF WHO tipe III sebanyak 68,3%, diikuti WHO tipe II (30,2%) dan WHO tipe I (1,5%). Penelitian Aninditha⁹³ di RSCM mendapatkan KNF WHO tipe II dan III sebanyak 96,5%. Penelitian Sarmiento⁹¹ di Filipina mendapatkan KNF WHO tipe II sebanyak 22% dan tipe III sebanyak 78%. Di daerah non endemik, Kimura²⁴ mendapatkan tipe histologi tidak jauh berbeda antara WHO tipe I (36%) dan WHO tipe II (37%).

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa pasien paling banyak didiagnosis dengan KNF stadium IV (68,75), diikuti stadium III (18,75%) dan stadium II (12,5%). Sementara itu, stadium I tidak ditemukan pada penelitian ini. Faiza²⁵ di RSUP Dr. M. Djamil Padang mendapatkan pasien dengan diagnosis KNF stadium III dan IV sebanyak 86,36% dan Aninditha²⁶ di Jakarta mendapatkan 96,5%. Melani²⁷ di RS Adam Malik Medan mendapatkan pasien dengan diagnosis KNF stadium IV sebanyak 75%, Naomi¹⁵ di Bandung mendapatkan 62,74% dan Maubere²⁸ di Denpasar mendapatkan 63,3%. Sarmiento²³ di Filipina mendapatkan stadium III dan IV sebanyak 75,5%.

Di negara maju sekalipun, pasien KNF juga lebih banyak datang berobat pada stadium lanjut, seperti Kimura²⁴ di Jepang mendapatkan pasien KNF datang pada stadium I sebanyak 6%, stadium II 25%, stadium III 31% dan stadium IV sebanyak 38%. Sementara itu, Robinson²⁹ di Inggris

juga mendapatkan pasien yang datang berobat pada stadium III dan IV sebanyak 83,5%.

Perbedaan Alel HLA-A*02 pada Pasien KNF dan Kontrol Etnik Minangkabau

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa HLA-A*02 ditemukan lebih sering pada pasien KNF (37,5%) dibandingkan kontrol (18,75%). Namun dari uji statistik, tidak terdapat perbedaan yang bermakna alel HLA-A*02 antara pasien KNF dengan kontrol. Alel HLA-A*02 yang diteliti dalam penelitian ini adalah salah satu dari alel yang dapat menyebabkan kerentanan individu menderita KNF. Spesifikasi suatu HLA yang berkaitan dengan suatu penyakit seperti KNF merupakan ekspresi dari alel yang polimorfik dan merupakan petunjuk bahwa alel tersebut memiliki urutan peptida yang khas dalam upaya menyajikan antigen penyebab KNF. Antigen terbanyak untuk KNF adalah epitop tertentu dari VEB.¹³

Distribusi gen dan molekul HLA pada suatu populasi tertentu mempunyai pola yang unik dan mempunyai kemiripan sesuai dengan pola induk sistem HLA dari kelompok ras nya. Populasi Minangkabau yang merupakan bagian dari suku Melayu mempunyai kedekatan jarak genetik dengan etnik Cina Selatan sebagai anggota dari ras Mongoloid, maka kelompok masyarakat dengan HLA tertentu diduga memiliki kerentanan atau proteksi yang sama terhadap suatu penyakit.³⁰

Hubungan antara HLA-A*02 dan KNF pertama kali diidentifikasi tahun 1974 pada etnis Cina di Singapura.¹⁸ Chan yang dikutip dalam Woo¹⁶ melakukan penelitian mengenai hubungan HLA dan KNF pada penduduk Singapura, Malaysia, Hong Kong dan Cina selatan mendapatkan bahwa alel HLA-A*02 sering ditemukan pada pasien KNF.

Beberapa penelitian yang dilakukan pada daerah endemik, diantaranya, meta-analisis dengan menggunakan teknik serologis atau molekular yang dilakukan oleh Goldsmith³¹ di Cina mendapatkan hubungan yang positif antara risiko KNF dengan HLA-A*02. Penelitian lebih lanjut mengenai serogroup A*02 yang dilakukan oleh Hildesheim³² di Taiwan menemukan hubungan yang konsisten antara A*02:07 dan KNF.

Beberapa penelitian mengenai HLA dan KNF di daerah insiden intermediet, seperti populasi di Afrika Utara tidak menemukan hubungan yang bermakna antara alel HLA-A*02 dengan KNF. Sementara itu, penelitian di daerah insiden rendah, seperti populasi ras Kaukasia mendapatkan bahwa alel HLA-A*02 bersifat protektif terhadap KNF. Pada populasi ini ditemukan serogroup A*02:01 yang efisien menyajikan epitop onkoprotein LMP-1 dan mengembangkan respon imun yang efisien melawan sel-sel yang terinfeksi VEB. Alel A*02:07 merupakan varian alel yang sering diekspresikan pada populasi Cina, yang berbeda dari A*02:01 oleh perubahan asam amino tunggal (Y99 to C) pada rantai alur ikatan peptida.¹²

Beberapa penelitian tentang hubungan HLA-A*02 dan KNF di Indonesia, di antaranya dilakukan oleh Judajana¹³(2009) yang mendapatkan hubungan yang bermakna antara alel HLA-A*02 dan KNF pada etnik Jawa sedangkan Djufri¹⁴ mendapatkan tidak terdapat hubungan antara HLA-A*02 dan KNF pada penelitian di Makassar. Kesamaan hasil yang didapatkan dari penelitian ini dengan penelitian yang dilakukan oleh Djufri dapat diasumsikan bahwa etnik Minangkabau dan Bugis (mayoritas etnik di Makassar) sama-sama berasal dari rumpun ras Deutro-Melayu.³³

Keterbatasan pada penelitian ini adalah hanya memeriksa satu alel HLA-A*02 saja. Beberapa alel HLA kelas I lain yang menyebabkan kerentanan terhadap KNF di daerah endemik di antaranya, A*33, B*46, B*58 dan Cw*1.8 Beberapa penelitian mengenai hubungan HLA pada etnik Minangkabau, di antaranya yang dilakukan oleh Rahman³⁴ yang melakukan penelitian mengenai hubungan HLA kelas II dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau mendapatkan bahwa alel HLA-DRB1*11 bersifat protektif terhadap kejadian KNF. Penelitian lain yang dilakukan oleh Sari³⁵ mendapatkan HLA-A*11 lebih sering ditemukan pada kontrol dibandingkan pasien KNF

Penelitian Wiqayah pada etnik Jawa dan Savitri pada beberapa etnik di Makassar mendapatkan bahwa alel HLA-A*24 ditemukan lebih sering pada pasien KNF.³⁶ Individu yang memiliki dua alel

bersamaan berisiko lebih tinggi menderita KNF.¹² Penelitian pada etnik Khaosan di provinsi Guangdong, Cina mendapatkan haplotipe A*02-B*46 lebih sering ditemukan pada pasien KNF.¹⁸ Penelitian Di³⁷ pada populasi Asia Timur mendapatkan haplotipe A*02:07 dan B*46:01 dan Yuliwulandari³⁸ pada populasi di Asia Timur Bagian Selatan mendapatkan haplotipe A*02-B*46-DR*9 terkait dengan KNF.

Infeksi VEB berperan penting dalam patogenesis KNF.³⁹ Penelitian ini tidak menilai adanya hubungan antara peran HLA dan infeksi VEB dengan KNF. Namun penelitian Rahman³⁴ yang juga melibatkan semua responden KNF dan kontrol pada penelitian ini mendapatkan hasil adanya hubungan antara kejadian KNF dengan infeksi VEB.

Berdasarkan hasil penelitian ini, terdapat kemungkinan adanya faktor genetik selain HLA yang menyebabkan terjadinya KNF. Dari 16 responden pasien KNF didapatkan 3 orang pasien (18,75%) memiliki riwayat keganasan dalam keluarga. Beberapa studi epidemiologi menyatakan bahwa lebih dari 10% pasien KNF memiliki predisposisi keluarga.⁴⁰ Insiden KNF pada anggota keluarga derajat pertama, 4-10 kali lebih tinggi dibandingkan kontrol.⁴¹ Hildesheim⁴² merangkum beberapa penelitian terdahulu mengenai faktor predisposisi genetik, yakni gen yang berkaitan dengan imunitas (HLA kelas I), gen yang memperbaiki DNA (RAD51L1), gen yang mengontrol siklus sel (MDM2, TP53) dan gen yang berperan dalam adesi/ migrasi sel (MMP2) berhubungan dengan risiko KNF. Perubahan genetik epitel nasofaring dewasa dilaporkan pada populasi KNF risiko tinggi (delesi alel pada kromosom 3p dan 9p) sebelum infeksi VEB, perubahan ini mungkin akibat paparan ko-faktor lingkungan seperti komponen diet (nitrosamin yang terkandung dalam ikan asin dan makanan yang diawetkan) dan rokok.^{17,43}

Berdasarkan uraian di atas, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara faktor genetik (HLA dan non HLA), infeksi VEB dan faktor lingkungan dengan kejadian KNF.

KESIMPULAN

Alel HLA-A*02 positif ditemukan pada hampir setengah pasien KNF etnik Minangkabau. Alel HLA-A*02 positif ditemukan pada sebagian kecil kontrol etnik Minangkabau. Tidak terdapat perbedaan alel HLA-A*02 antara pasien KNF dengan kontrol pada etnik Minangkabau.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ma J, Cao S. The epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. In: Lu JJ, Cooper JS, Lee AW, editors. Nasopharyngeal cancer multidisciplinary management. 1st ed. New York: Springer; 2010. p. 1-7.
2. Petersson F. Nasopharyngeal carcinoma: A review. *Semin Diagn Pathol.* 2015;32(1):54-73.
3. Mahdavifar N, Ghoncheh M, Hafshejani AM, Khosravi B, Salehiniya H, et al. Epidemiology and inequality in the incidence and mortality of nasopharynx cancer in Asia. *Osong Public Heal Res Perspect.* 2016;7(6):360-72.
4. 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.
5. Salehiniya H, Mohammadian M, Hafshejani AM, Mahdavifar N. Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, mortality and risk factors. *World Cancer Research Journal.* 2018;5(1):1-8.
6. Yenita, Asri A. Korelasi antara *latent membrane protein-1* virus Epstein-Barr dengan P53 pada karsinoma nasofaring. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 2012; 1(1): 1-5.
7. Rahman S, Subroto H, Novianti D. Clinical presentation of nasopharyngeal carcinoma in West Sumatra, Indonesia. *Proceeding of the 20th World Congress of IFOS, 2013.* Seoul, Korea.
8. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprise. *Nat Publ Gr.* 2016:1-14.

9. Breda E, Catarino RJ, Azevedo I, Lobao M, Monteiro E, Medeiros R. Epstein-Barr virus detection in nasopharyngeal carcinoma-implications in a low-risk area. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(3):310-5.
10. Su WH, Hildesheim A, Chang YS. Human leukocyte antigens and Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma: old associations offer new clues into the role of immunity in infection-associated cancers. *Cancer Epidemiology and Prevention.* 2013;3:1-9.
11. Yu KJ, Gao X, Chen CJ, Yang XR, Diehl SR, Goldstein A, et al. Association of human leukocyte antigens with nasopharyngeal carcinoma in high-risk multiplex families in Taiwan. *Hum Immunol.* 2009;70(11):910-4.
12. Hassen E, Nahla G, Bouaaouina N, Chouchane L. The human leukocyte antigen class I genes in nasopharyngeal carcinoma risk. *Mol Biol Rep.* 2010;37(1):119-26.
13. Judajana R. Asosiasi human leucocyte antigen (HLA) dan karsinoma nasofaring (KNF). *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2009;15(2):52-6.
14. Djufri NI. Peran Ekspresi HLA-A*02, polimorfisme gen CYP2E1 dan nitrosamin terhadap stadium karsinoma nasofaring (disertasi). Makassar: Universitas Hasanuddin; 2015.
15. Naomi SM, Dewi YA, Agustina H. Hubungan derajat histopatologi dengan stadium klinis pada karsinoma nasofaring. *Journal of Medicine and Health.* 2018;2(2):730-7.
16. Woo JKS, Hasselt CAV. Nasopharyngeal carcinoma. In: Gleeson M, Browning GG, Burton MJ, Clarke R, Hibbert J, Jones NS, et al, editors. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery.* 7th ed. London: Edward Arnold; 2008. p. 2445-70.
17. Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2017:1-15.
18. Poh SS, Chua MLK, Wee JTS. Carcinogenesis of nasopharyngeal carcinoma: an alternate hypothetical mechanism. *Chin J Cancer.* 2016;35:1-9.
19. Diniati A, Ade W, Harianto. Distribusi keganasan nasofaring berdasarkan pemeriksaan histopatologi pada rumah sakit di kota Pekanbaru tahun 2009-2013. *JOM FK.* 2016;3(1):1-18.
20. Anwar HK, Sukri R, Budiman BJ, Yerizel Eti, Bachtiar H. Perbedaan kadar imunoglobulin-A anti viral capsid antigen dan anti early antigen virus Epstein-Barr pada karsinoma nasofaring di RSUP Dr. M. Djamil Padang (tesis). Padang. Universitas Andalas; 2016.
21. Handayani R, Lisnawati, Tanurahardja B. Ekspresi imunoglobulin A pada sel plasma di sekitar sel tumor karsinoma nasofaring tidak berkeratin, tidak berdiferensiasi yang terinfeksi virus Epstein-Barr. *Majalah Patologi.* 2013;22(3):30-5.
22. Tulalamba W, Janvilisri T. Nasopharyngeal carcinoma signaling pathway: an update on molecular biomarkers. *International Journal of Cell Biology.* 2012:1-10.
23. Sarmiento MPCB, Mejia MBA. Preliminary assessment of nasopharyngeal carcinoma incidence in the Philippines: a second look at published data from four centers. *Chin J Cancer.* 2014;33(3):159-64.
24. Kimura Y, Suzuki D, Tokunaga T, Takabayashi T, Yamada T, Wakisaka N, et al. Epidemiological analysis of nasopharyngeal carcinoma in the central region of Japan during the period from 1996 to 2005. *Auris Nasus Larynx.* 2011;38(2):244-9.
25. Faiza S, Rahman S, Asri A. karakteristik klinis dan patologis karsinoma nasofaring di Bagian THT-KL RSUP Dr. M. Djamil Padang. *J Kesehat Andalas.* 2016;11:929-32.
26. Aninditha T, Soebroto AD, Nurhayati E. Komplikasi neurologis pada karsinoma nasofaring. *eJKI.* 2018;6(2):123-7.
27. Melani W, Sofyan F. Karakteristik penderita kanker nasofaring di rumah sakit H. Adam Malik Medan tahun 2011. *E-Jurnal FK-USU.* 2013;185-96.

28. Maubere F, Nuaba IGA. Karakteristik pasien karsinoma nasofaring di poliklinik telinga hidung tenggorok - kepala leher rumah sakit umum pusat Sanglah Denpasar pada bulan november - desember 2014. e-journal medika udayana. 2015;4(2):1-18.
29. Robinson M, Suh Y, Paleri V, Devlin D, ayaz B, Pertl L, et al. Oncogenic human papillomavirus-associated nasopharyngeal carcinoma: an observational study of correlation with ethnicity, histological subtype and outcome in a UK population. *Infectious Agents and Cancer*. 2013;8:1-7.
30. Munir D. Peran HLA pada karsinoma nasofaring. *Maj Kedok Nusant*. 2006;39(3):324-30.
31. Goldsmith DB, West TM, Morton R. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma in southern chinese: a meta-analysis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2002;27(1): 61-7.
32. Hildesheim A, Apple RJ, Chen CJ, Wang SS, Cheng YJ, Klitz W, et al. Association of HLA class I and II alleles and extended haplotypes with nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(23):1780-9.
33. Variasi kefalometri pada beberapa etnik di Sumatera Barat. *J. Bio. UA*. 201;2(2): 130-7.
34. Rahman S. Hubungan DNA virus Epstein-Barr, alel HLA-DRB1 dan polimorfisme gen CYP2E1 dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau (disertasi). Padang: Universitas Andalas; 2019.
35. Sari JTY, Rahman S, Hafiz A, Yerizel E, Bachtiar H. Hubungan alel human leucocyte antigen A*11 dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau di RSUP Dr. M. Djamil Padang (tesis). Padang: Universitas Andalas; 2019.
36. Savitri E, Kuhuwael FG, Punagi AQ, Agus IG. HLA-A*024 gen allele at peripheral blood samples and nasopharyngeal cytobrush in nasopharyngeal carcinoma patients in Makassar. *Int J Biol Med Res*. 2014;5(3):4350-4.
37. Di D, Sanchez-Mazas A. Challenging views on the peopling history of East Asia: the story according to HLA markers. *Am J Phys Anthropol*. 2011;45(1):81-96.
38. Yuliwulandari R, Tokunaga K. Nasopharyngeal carcinoma (NPC) related human leucocyte antigen (HLA) haplotype sharing among Southern East Asian population. *Global Medical and Health Communication*. 2017;5(1):1-12.
39. Ferrari D, Codecà C, Bertuzzi C, Broggio F, Crepaldi F, Luciani A, et al. Role of plasma EBV DNA levels in predicting recurrence of nasopharyngeal carcinoma in a western population. *BMC Cancer*. 2012;12:1-7.
40. Li X, Fasano R, Ena W, Yao KT, Marincola FM. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma. *Curr Mol Med*. 2009;9(6):751-65.
41. Wei WI, Chua DT. Nasopharyngeal carcinoma. In: Johnson JT, Rosen CA, Newlands, Amin M, Branstetter B, Casselbrant M, et al, editor. *Bailey's head and neck surgery otolaryngology*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincot William & Wilkin; 2014. p. 1875-97.
42. Hildesheim A, Wang CP. Genetic predisposition factors and nasopharyngeal carcinoma risk: A review of epidemiological association studies, 2000-2011. Rosette stone for NPC: genetics, viral infection, and other enviromental factors. *Seminars in Cancer Biology*. 2012;22:107-16.
43. Young LS, Dawson CW. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2014;33(12):1-14.