

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME G-1293C GEN CYP2E1 PADA
PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI RSUP
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG****Rahman Ardiansyah¹, Mgs. Irsan Saleh², Ziske Maritska³**

1. Program Studi Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
 2. Bagian Farmakologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
 3. Bagian Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
- Jl. Dr. Moh. Ali Komplek RSMH Palembang, Madang Sekip, Palembang, 30126, Indonesia

SUBMISSION TRACK

Submitted : 25 Juni 2024
Accepted : 28 Juni 2024
Published : 5 Juli 2024

KEYWORDS

*Nasopharyngeal Carcinoma,
Polymorphism, CYP2E1, G-
1293C*

*karsinoma nasofaring,
polimorfisme, CYP2E1, G-1293C*

CORRESPONDENCE

Phone:

E-mail:

rahmanardiansyah123@gmail.com

A B S T R A C T

Identification of G-1293C Polymorphism CYP2E1 Gene in Patient with Carcinoma Nasopharynx at Rsup Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is the fifth most common malignancy found in Indonesia and it is the first most common malignancy in ear nose-throat (ENT) department. One of the contributing factors is a gene polymorphism encoding the CYP2E1 enzyme. Mutation in this gene resulted in decreased ability in metabolizing nitrosamine; thus carcinogenic nitrosamine cannot be converted into non-toxic products. This can lead to a DNA damage which subsequently will lead to cancer, like NPC. This study aims to identify the promoter G-1293C polymorphism in CYP2E1 gene which is restricted by PstI enzyme in patients with nasopharyngeal carcinoma at RSUP dr.Mohammad Hoesin Palembang. This study is a descriptive cross-sectional study on 24 NPC patients. The identification of polymorphisms G-1293C was performed using PCR-RFLP with enzyme PstI. The majority of participants had a wild type genotype G/G (75%), while the rest had the G/C heterozygous genotype (25%) and none was having the mutant C/C genotype. The frequency of wild type allotype G and polymorphic allotype C were 87.5% and 12.5% respectively. Most of the NPC patients aged more than 40 years (75%), predominantly males (66.67%) with Malay ethnicity (87.5%). More than half of the participants had a frequent habit of eating carcinogenic food (66.67%), yet majority of them stated a negative family history of NPC (75%). Almost all the participants showed an Non-keratinizing undifferentiated carcinoma in their histology result (95.83%).

A B S T R A K

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan kasus keganasan terbanyak di bidang THT dan termasuk dalam lima besar tumor ganas dengan frekuensi tertinggi di Indonesia. Salah satu faktor penyebabnya adalah polimorfisme gen yang menyandi enzim CYP2E1. Mutasi pada gen ini menyebabkan kemampuan memetabolisme nitrosamin menurun sehingga nitrosamin yang karsinogenik tidak mampu diubah menjadi produk nontoksik. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan DNA yang berasosiasi dengan timbulnya kanker khususnya KNF. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme promoter (G-1293C) gen CYP2E1 pada penderita karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan rancangan *cross sectional*. Identifikasi polimorfisme G-1293C dilakukan dengan teknik *polymerase chain reaction* dilanjutkan dengan *restriction fragment length polymorphism* (PCR-RFLP) menggunakan enzim restriksi PstI. Mayoritas partisipan memiliki genotip *wild type* GG (75%), sedangkan

sisanya memiliki genotip heterozigot G/C (25%), dan tidak ada yang memiliki genotip *mutant* C/C. Frekuensi alotip *wild type* G dan alotip polimorfik C masing-masing ditemukan sebanyak 87,5% dan 12,5%. Distribusi penderita KNF terbanyak pada kelompok usia ≥ 40 tahun (75%) dengan jenis kelamin laki-laki (66,67%) pada etnis Melayu (87,5%) dengan kategori sering dalam mengonsumsi makanan karsinogenik (66,67%) dan tidak ada riwayat KNF pada keluarga (75%). Selain itu, dari hasil pemeriksaan patologi anatomi ditemukan paling banyak tipe WHO III/ *Undifferentiated carcinoma* (95,83%).

2024 All right reserved

This is an open-access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license

Pendahuluan

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan suatu keganasan yang berasal dari sel epitel nasofaring¹. Meskipun insiden KNF rendah di sebagian besar belahan dunia, namun di Cina Selatan dan Asia Tenggara ditemukan dengan prevalensi cukup tinggi. Insiden KNF di Cina Selatan dilaporkan dengan rasio 30-50/100.000, sedangkan di Asia Tenggara ditemukan sebesar rasio 3/100.000 pada populasi Thailand murni dan meningkat menjadi 10/100.000 pada populasi Thailand yang berasimilasi dengan etnis Cina². Tingginya insiden KNF di negara-negara Asia tertentu menimbulkan suatu asumsi bahwa faktor genetik turut berperan sebagai faktor predisposisi penyakit ini.

Di Indonesia, KNF merupakan kasus keganasan terbanyak di bidang THT. Berdasarkan catatan dari berbagai rumah sakit menunjukkan bahwa KNF termasuk dalam lima besar tumor ganas dengan frekuensi tertinggi³. Angka kejadiannya sekitar 4,7 kasus baru/100.000 penduduk per tahun⁴. Data di Rumah Sakit Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang menunjukkan bahwa ditemukan 266 kasus pada tahun 2011, 270 kasus pada tahun 2012 dan 305 kasus pada tahun 2013⁵.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui terdapat tiga faktor utama yang mempunyai andil besar sebagai penyebab timbulnya KNF. Faktor-faktor tersebut antara lain infeksi Epstein-Barr Virus^{6,7}, paparan substansi karsinogenik^{8,9}, dan genetik yang diturunkan^{10,11}. Zat karsinogenik yang telah teridentifikasi memicu KNF adalah nitrosamin¹². Kebiasaan memakan ikan asin yang mengandung nitrosamin merupakan faktor lingkungan yang telah diketahui sebagai penyebab KNF¹³.

Pada manusia, sistem enzim yang berperan penting pada metabolisme dan biotransformasi senyawa kimia makanan (*xenobiotic*) adalah sistem sitokrom P450. Salah satu sub-famili super enzim sitokrom P450 adalah CYP2E1. CYP2E1 merupakan enzim yang bertanggung jawab terhadap metabolisme lebih dari 70-80% dari seluruh proses biotransformasi. Salah satu metabolit yang dikatalisis CYP2E1 adalah karsinogen kimiawi N-nitrosamin¹⁴. Polimorfisme gen *CYP2E1* telah diketahui berkaitan dengan risiko terjadinya kanker pada manusia khususnya KNF¹⁵. Beberapa alel polimorfik telah teridentifikasi disebabkan oleh adanya mutasi; salah satunya adalah pada promotor (substitusi G-1293C)¹⁶.

Mengingat tingginya insiden KNF yang berkorelasi dengan adanya polimorfisme pada gen *CYP2E1* dan belum ada penelitian mengenai polimorfisme pada titik mutasi di promotor G-1293C gen *CYP2E1* yang dilakukan di Indonesia, khususnya di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Maka peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengidentifikasi polimorfisme gen tersebut. Penelitian ini diharapkan menjadi data rujukan dalam menilai kepekaan seseorang dalam menderita penyakit keganasan khususnya KNF dan menjadi informasi bagi keluarga penderita KNF yang memiliki mutasi gen tersebut agar dapat mengambil tindakan preventif untuk meminimalkan risiko terkena KNF.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan teknik *polymerase chain reaction* dan *restriction fragment length polymorphism* (PCR-RFLP). Subjek penelitian ini adalah semua penderita KNF yang berobat ke Poli THT RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Sampel diambil dengan menggunakan metode *consecutive sampling*. Pasien yang keadaan penyakitnya memburuk dieksklusikan dari penelitian ini. Sebanyak 24 sampel darah dikumpulkan selama bulan oktober sampai dengan desember 2014.

Isolasi DNA genomik dari sampel darah subjek dilakukan dengan metode Chelex-100. Darah sebanyak 200 µl diambil menggunakan mikropipet, kemudian dimasukkan ke dalam tabung eppendorf 1,5 ml. Kemudian darah tersebut dicuci dengan PBS pH 7,4 sebanyak 1 ml (1000 µl) dan disentrifugasi dengan kecepatan 5.000 rpm selama 5 menit. Setelah itu, supernatan dibuang dan ditambahkan kembali PBS pH 7,4 sebanyak 1000 µl sebelum kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 5.000 rpm selama 5 menit. Kegiatan ini diulangi sebanyak 2 kali. Selanjutnya supernatan dibuang, lalu ditambahkan saponin (0,5% saponin dalam PBS). Campuran ini diinkubasi pada suhu -20°C selama semalam. Setelah diinkubasi, campuran kemudian divorteks dan disentrifugasi dengan kecepatan 12.000 rpm selama 10 menit. Campuran dicuci kembali sebanyak 3 kali dengan PBS pH 7,4 1000 µl dan disentrifugasi dengan kecepatan 5.000 rpm selama 5 menit. Setelah itu, supernatan dibuang dan ditambahkan 50 µl Chelex 20% dalam ddH₂O (pH 10,50) serta 100 µl ddH₂O, kemudian diinkubasi dalam air mendidih selama 10 menit. Selanjutnya, campuran disentrifugasi dengan kecepatan 12.000 rpm selama 10 menit. DNA berada pada bagian supernatan (*DNA containing water*) dipindahkan ke dalam tabung steril sebanyak 110 µl dan disimpan pada suhu -20°C.

Identifikasi polimorfisme G-1293C gen *CYP2E1* dilakukan dengan teknik PCR-RFLP di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Komposisi campuran dengan volume total 25 µl yang digunakan saat melakukan PCR adalah PCR mix *GoTaq Green* (Promega) yang terdiri dari 10 µl dNTP dan *Taq polymerase*, 9 µl ddH₂O, 5 µl DNA cetakan (*template*), serta primer oligonukleotida *forward* dan *reverse* masing-masing 0,5 µl. Sekuens primer yang digunakan adalah 5'-CCA GTC GAG TCT ACA TTG TCA-3' untuk primer *forward* dan 5'-TTC ATT CTG TCT TCT AAC TGG-3' untuk primer *reverse*. PCR dilakukan dengan mesin *i-cycler* (Biorad).

Produk PCR kemudian didigesti dengan enzim restriksi endonuklease *PstI* pada suhu 37°C. Adanya polimorfisme G-1293C akan menyebabkan timbulnya situs restriksi 5'-CTGCA[^]G-3' yang dapat dikenali oleh *PstI*, sehingga produk PCR terdigesti. Produk PCR yang telah terdigesti dielektroforesis pada gel agarosa 4% dengan tegangan listrik 80 volt. Selanjutnya, hasil elektroforesis dideteksi dengan menggunakan *Gel Doc 1000* (Biorad) untuk divisualisasi dengan sinar ultraviolet.

Pada subjek dengan alel polimorfik C, produk PCR memiliki sekuens dengan situs restriksi *PstI*, sehingga produk PCR akan terpotong menjadi dua pita dengan panjang masing-masing 290 bp dan 122 bp. Namun, sebaliknya, bila subjek memiliki alel *wild type* G, tidak terbentuk situs restriksi pada urutan basa sekuens alel tersebut sehingga pada hasil visualisasi akan tampak satu pita DNA dengan panjang 412 bp.

Hasil

Subjek penelitian ini berjumlah 24 orang dengan usia rata-rata 48,38 ± 13,70 tahun dan rentang usia 17-36 tahun. Subjek penelitian terbanyak pada kelompok usia ≥40 tahun, dengan jenis kelamin laki-laki, pada etnis Melayu, dengan kategori sering dalam mengonsumsi makanan karsinogenik, dan tidak ada riwayat KNF pada keluarga. Distribusi karakteristik sosiodemografi subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi karakteristik sodiodemografi subjek

Karakteristik Sociodemografi	n= 24	(%)
Kelompok Usia		
<40 tahun	18	75
≥40 tahun	6	25
Jenis Kelamin		
Laki-laki	16	66,67
Perempuan	8	33,33
Etnis		
Melayu	21	87,5
Tionghoa	3	12,5
Riwayat Makan Makanan Karsinogenik		
Sering	16	66,67
Kadang-kadang	8	33,33
Tidak pernah	0	0
Riwayat KNF pada Keluarga		
Ya	5	20,83
Tidak	18	75
Tidak tahu	1	4,17

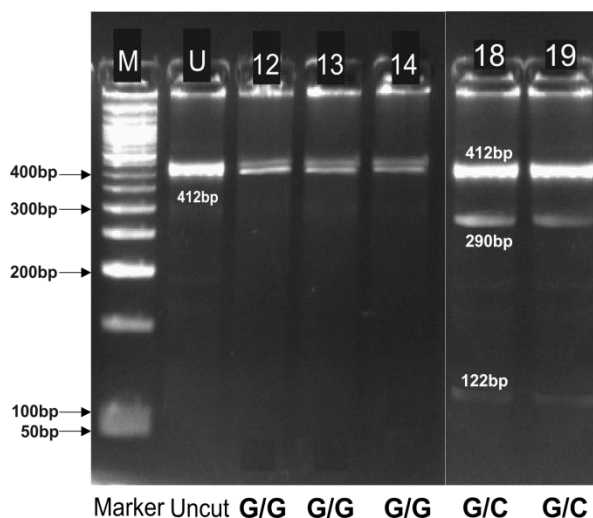
Selain itu, dari hasil pemeriksaan patologi anatomi ditemukan paling banyak tipe WHO III/ *Undifferentiated carcinoma*. Distribusi karakteristik klinis subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Distribusi karakteristik klinis subjek

Hasil Pemeriksaan PA	n= 24	(%)
WHO I <i>Keratinizing squamous cell carcinoma</i>	0	0
WHO II <i>Non-keratinizing carcinoma</i>	1	4,17
WHO III <i>Undifferentiated carcinoma</i>	23	95.83

Setelah proses elektroforesis menggunakan medium gel agarosa 4% memperlihatkan adanya pita hasil digesti pada subjek dengan alel C (polimorfik) berupa dua pita dengan ukuran masing-masing 290 dan 122 bp, dan satu pita berukuran 412 bp pada subjek dengan alel A (polimorfik). Visualisasi hasil RFLP ditampilkan dalam Gambar 1.

Dalam penelitian ini, mayoritas partisipan memiliki genotip *wild type* GG (75%) dan frekuensi alotip terbanyak adalah G (87,5%). Distribusi genotip dan alotip G-1293C gen *CYP2E1* pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3 dan Tabel 4.



Gambar 1. Visualisasi hasil RFLP (sampel 12-13 dan 18-19). M: *marker ladder* 50 bp, U: *uncut* (produk PCR yang tidak terdigești), 12-14 dan 18-19: nomor sampel. Sampel 12-14 bergenotip GG, sedangkan sampel 18 dan 19 bergenotip GC.

Tabel 3. Distribusi genotip G-1293C gen *CYP2E1*

Genotip	n= 24	(%)
<i>Wild Type</i> (GG)	18	75
<i>Mutant</i> Heterozigot (GC)	6	25
<i>Mutant</i> Homozigot (CC)	0	0

Tabel 4. Distribusi alotip G-1293C gen *CYP2E1*

Alotip	n= 24	(%)
Polimorfik (G)	42	87,5
<i>Mutant</i> (C)	6	12,5

Berdasarkan karakteristik sosiodemografi frekuensi genotip dan alotip *wild type* lebih banyak ditemukan. Genotip GG tertinggi berada pada usia ≥ 40 tahun (58,33%), lebih banyak ditemukan pada laki-laki (50%) dibandingkan perempuan (25%), lebih banyak ditemukan pada etnis Melayu (62,5%) dibandingkan Tionghoa (12,5%), lebih banyak pada penderita dengan riwayat sering mengonsumsi makanan karsinogenik (54,16%) dibandingkan yang kadang-kadang (20,83%) dan tidak pernah (0%), dan lebih banyak ditemukan pada penderita yang tidak memiliki riwayat KNF pada keluarganya (54,16%) dibandingkan yang ada riwayat (16,67%). Frekuensi alotip G terbanyak berada pada kelompok usia ≥ 40 tahun (66,67%), dengan jenis kelamin tertinggi adalah laki-laki (58,33%), dengan etnis tertinggi adalah Melayu (75%), dengan riwayat sering makan makanan karsinogenik (60,42%), dan tidak ada riwayat KNF dalam keluarga (64,58%). Distribusi genotip dan alotip berdasarkan karakteristik sosiodemografi disajikan dalam Tabel 5 dan Tabel 6.

Tabel 5. Distribusi genotip berdasarkan karakteristik sosiodemografi

Karakteristik Sosiodemografi	GG n (%)	GC n (%)
Kelompok Usia		
<40 tahun	4 (16,67)	2 (8,33)
≥40 tahun	14 (58,33)	4 (16,67)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	12 (50)	4 (16,67)
Perempuan	6 (25)	2 (8,33)
Etnis		
Melayu	15 (62,5)	6 (25)
Tionghoa	3 (12,5)	0 (0)
Riwayat Makanan Karsinogenik		
Sering	13 (54,17)	3 (12,5)
Kadang-kadang	5 (20,83)	3 (12,5)
Tidak pernah	0 (0)	0 (0)
Riwayat KNF Keluarga		
Ya	4 (16,67)	1 (4,17)
Tidak	13 (54,17)	5 (20,83)
Tidak tahu	1 (4,17)	0 (0)

Tabel 6. Distribusi alotip berdasarkan karakteristik sosiodemografi

Karakteristik Sosiodemografi	G n (%)	C n (%)
Kelompok Usia		
<40 tahun	10 (20,83)	2 (4,17)
≥40 tahun	32 (66,67)	4 (8,33)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	28 (58,33)	4 (8,33)
Perempuan	14 (29,16)	2 (4,17)
Etnis		
Melayu	36 (75)	6 (12,5)
Tionghoa	6 (12,5)	0 (0)
Riwayat Makanan Karsinogenik		

Sering	29 (60,42)	3 (6,25)
Kadang-kadang	13 (27,08)	3 (6,25)
Tidak pernah	0 (0)	0 (0)
Riwayat KNF Keluarga		
Ya	9 (18,75)	1 (2,08)
Tidak	31 (64,58)	5 (10,42)
Tidak tahu	2 (4,17)	0(0)

Sedangkan, berdasarkan karakteristik klinis frekuensi genotip tertinggi ditemukan pada frekuensi genotip GG pada partisipan klasifikasi WHO III (70,83%) dan frekuensi alotip G tertinggi ditemukan pada partisipan klasifikasi WHO III (83,33%). Distribusi genotip berdasarkan karakteristik klinis hasil pemeriksaan PA dapat dilihat pada Tabel 7 dan Tabel 8.

Tabel 7. Distribusi genotip berdasarkan hasil pemeriksaan PA

Hasil Pemeriksaan PA	GG n (%)	GC n (%)
WHO I	0 (0)	0 (0)
WHO II	1 (4,17)	0 (0)
WHO III	17 (70,83)	6 (25)

Tabel 8. Distribusi alotip berdasarkan hasil pemeriksaan PA

Hasil Pemeriksaan PA	G n (%)	C n (%)
WHO I	0 (0)	0 (0)
WHO II	2 (4,17)	0 (0)
WHO III	40 (83,33)	6 (12,5)

Pembahasan

Pada penelitian ini, distribusi terbanyak ditemukan pada usia ≥ 40 tahun (75%). Karakteristik usia partisipan penelitian ini sesuai dengan literatur yang mengatakan bahwa kejadian KNF terbanyak ditemukan pada usia lebih dari 40 tahun atau *late-onset age*¹⁷. Begitu juga Bernand¹⁸ melaporkan bahwa KNF jarang dijumpai pada anak-anak dan insiden meningkat setelah usia 30 tahun serta mencapai puncaknya pada usia 40-60 tahun. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya karena perjalanan penyakit KNF yang memang berlangsung lama. Selain itu di dalam penelitiannya Astriana⁵ menyatakan bahwa paparan zat karsinogenik seperti nitrosamin dan asap kayu bakar memerlukan waktu paparan 10 tahun untuk dapat mengubah sel epitel normal menjadi sel ganas. Seringnya KNF terlambat didiagnosis juga mengakibatkan KNF lebih banyak ditemui pada *late onset age*.

Faktor lain yang ditinjau adalah jenis kelamin. Pada penelitian ini, didapatkan partisipan berjenis kelamin laki-laki lebih banyak ditemukan dibandingkan perempuan, dengan perbandingan 2:1. Partisipan laki-laki ditemukan sebanyak 16 orang (66,67%) dan perempuan sebanyak 8 orang (33,33%). Hal ini sesuai dengan literatur yang mengatakan keganasan ini

lebih banyak dijumpai pada pria dibandingkan pada wanita dengan perbandingan 2-3 pria dibandingkan 1 wanita⁴. Selain itu penelitian di negara Cina mengatakan bahwa penderita KNF juga lebih banyak terjadi pada pria dibandingkan wanita¹⁹. Namun, sampai saat ini masih belum jelas penyebabnya mengapa jenis kelamin laki-laki lebih banyak ditemukan dibandingkan perempuan. Dari berbagai hipotesis penelitian mengatakan bahwa kemungkinan ada pengaruh hormonal, berkaitan dengan genetik, kebiasaan hidup, pekerjaan, dan lain-lain. Oleh karena itu, butuh penelitian lebih lanjut di kemudian hari untuk menentukan penyebab pastinya.

Pada penelitian ini, partisipan juga diklasifikasikan berdasarkan etnis. Distribusi terbanyak adalah etnis Melayu yaitu sebanyak 21 orang (87,5%). Sedangkan, etnis Tionghoa ditemukan 3 orang (12,5%). Angka kejadian paling tinggi ditemukan di Cina Selatan yaitu dilaporkan dengan rasio 30-50/100.000 sedangkan di Asia Tenggara ditemukan sebesar rasio 3/100.000 pada populasi Thailand murni dan meningkat menjadi 10/100.000 pada populasi Thailand yang berasimilasi dengan etnis Cina². Selain itu, di dalam jurnalnya Elies dan Salean²⁰ mengatakan bahwa di Singapura, ditemukan penderita KNF terbanyak pada masyarakat keturunan Tionghoa (18,5/100.000 penduduk), disusul oleh keturunan Melayu (6,5/100.000), begitu juga hasil analisis *Chi-Square* dalam penelitian Astriana⁵ menyatakan ada hubungan bermakna antara etnis dengan kejadian KNF. Atas dasar inilah bahwa kemungkinan faktor genetik memainkan peranan dalam kejadian karsinoma nasofaring pada etnis Melayu di Indonesia dikarenakan memiliki kekerabatan dengan etnis Tionghoa dan juga banyaknya etnis Melayu yang menderita KNF mungkin disebabkan karena kebiasaan masyarakat etnis Melayu di Indonesia yang senang mengonsumsi makanan yang bersifat karsinogen seperti ikan asin yang banyak mengandung nitrosamin.

Berdasarkan riwayat makan ikan asin, makanan yang dibakar menggunakan kayu bakar, dan diawetkan (karsinogenik), didapatkan mayoritas terbanyak partisipan dengan riwayat sering (hampir setiap hari atau minimal 1 minggu sekali) sebanyak 16 orang (66,67%). Sedangkan, kategori riwayat kadang-kadang (≥ 2 minggu sekali) sebanyak 8 orang (33,33%) dan tidak pernah sama sekali tidak ditemukan. Menurut berbagai penelitian mengatakan bahwa salah satu zat karsinogenik yang telah teridentifikasi memicu KNF adalah nitrosamin¹⁴. Selain itu, kebiasaan masyarakat dalam mengonsumsi makanan yang bersifat karsinogen seperti memakan ikan asin yang mengandung banyak senyawa nitrosamin diketahui merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya KNF.

Berdasarkan kategori riwayat KNF dalam keluarga, didapatkan partisipan yang memiliki riwayat KNF pada keluarganya yaitu sebanyak 5 orang (20,83%), tidak ada riwayat keluarga sebanyak 18 orang (75%), dan tidak tahu sebanyak 1 orang (4,17%). Distribusi terbanyak ditemukan pada penderita yang tidak memiliki riwayat KNF dalam keluarganya. Hal ini sejalan dengan hasil analisis uji *Chi-Square* dalam penelitian Astriana⁵ yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara riwayat KNF pada keluarga dengan kejadian KNF. Namun hal ini bertentangan dengan penelitian Elies dan Salean²⁰ yang mengatakan bahwa dalam suatu studi di Cina, adanya riwayat KNF dalam satu keluarga yang terdiri dari 49 anggota dari dua generasi didapatkan 9 anggota yang menderita KNF, begitu juga dengan tinjauan pustaka Ariwibowo³ yang menyatakan kerabat pertama, kedua, ketiga pasien KNF lebih berisiko terkena KNF. Orang yang mempunyai keluarga tingkat pertama KNF mempunyai risiko empat sampai sepuluh kali dibandingkan yang tidak dan hal ini memperkuat teori bahwa faktor genetik berperan dalam pola penurunan penyakit. Pada penelitian ini, ditemukan jumlah dengan kategori tidak ada riwayat KNF dalam keluarga cukup tinggi (75%). Hal ini mungkin disebabkan karena penyakit KNF yang belum teridentifikasi dan belum menimbulkan gejala klinis atau mungkin keluarga partisipan dapat menghindari faktor penyebabnya seperti misalnya tidak makan ikan asin, makanan dibakar dan makanan diawetkan.

Hasil pemeriksaan patologi anatomi terhadap partisipan penelitian didapatkan 23 orang (95,83%) dengan tipe WHO III/ *Undifferentiated carcinoma*. Sedangkan, tipe WHO II/ *Non-keratinizing carcinoma* sebanyak 1 orang (4,17%) dan WHO I/ *Keratinizing squamous cell carcinoma* tidak ditemukan. Berdasarkan literatur yang dilakukan pada daerah dengan angka kejadian yang tinggi seperti di Cina Selatan, tipe WHO III ditemukan lebih dari 98% kasus, sedangkan di Eropa dan Amerika tipe WHO I lebih umum ditemukan yaitu berkisar 75%¹³. Di Indonesia, penelitian yang dilakukan oleh Abdurrahman²² menyatakan bahwa penderita KNF terbanyak dengan gambaran histopatologi anatomi WHO tipe III (93,6%). Namun sampai saat ini belum ada laporan yang menyatakan mengapa penderita KNF dengan WHO tipe III lebih banyak ditemukan di Asia.

Pada penelitian ini, distribusi frekuensi genotip *wild type* (GG) ditemukan sebanyak 75%. Sedangkan, partisipan dengan genotip heterozigot *mutant* (GC) sebanyak 25% dan homozigot *mutant* (CC) tidak ditemukan. Distribusi genotip terbanyak ditemukan pada penelitian ini adalah genotip GG (*wild type*). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan diberbagai negara di Asia. Persson *et al.*²¹ melalui penelitiannya di Cina terhadap 122 partisipan KNF, ditemukan mayoritas memiliki genotip GG sebanyak 63 orang (51,6%), begitu juga penelitian Ruwali *et al.*²² di India terhadap 350 partisipan memiliki hasil yang signifikan, 343 orang (98%) memiliki genotip GG. Selain itu, Kongruttanachok, *et al.*¹⁴ dalam penelitiannya di Thailand terhadap 297 partisipan didapatkan 189 orang (63,6%) memiliki genotip GG, begitu juga penelitian Sugimura, *et al.*²³ di Jepang terhadap 241 partisipan didapatkan 164 orang (68%) memiliki genotip GG. Sehingga dapat dikatakan bahwa genotip GG (*wild type*) memiliki frekuensi yang dominan ditemukan pada populasi penderita KNF di Asia.

Sedangkan, distribusi alotip dalam penelitian ini ditemukan 87,5% dan 12,5% pada masing-masing alotip G dan C. Dapat ditarik kesimpulan bahwa frekuensi alotip G (87,5%) pada penderita karsinoma nasofaring di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang lebih tinggi daripada frekuensi alotip C (12,5%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya yang menyatakan bahwa jumlah alotip *wild type* lebih dominan dibanding alotip polimorfik. Persson *et al.*²¹ dalam penelitiannya di Cina, menyimpulkan bahwa terdapat 179 alotip G (73,36%) dan 65 alotip C (26,64%). Sedangkan penelitian Ruwali *et al.*²² yang dilakukan di negara India ditemukan 686 alotip G (99%) dan 7 alotip C (1%).

Kesimpulan

Distribusi genotip dan alotip *wild type* lebih banyak ditemukan pada penderita karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Venny Patricia, S.Pd, M.Kes, atas bantuan selama proses penelitian di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Daftar Acuan

1. Chen, C., Shiu, L., Su, L., Huang, F., Huang, S., *et al.* 2012. FLJ10540 is associated with tumor progression in nasopharyngeal carcinomas and contributes to nasopharyngeal cell proliferation and metastasis via osteopontin/CD44 pathway. *Journal of Translational Medicine*. 2012 (10): 93.
2. Mutirangura, A. 2000. Molecular mechanism of nasopharyngeal carcinoma development. *Research advances and research updates in medicine*. 2000. (1): 18-27.
3. Ariwibowo, H. 2013. Faktor Risiko Karsinoma Nasofaring. *CDK-204*. 2013. (5): 348-349.

4. Susworo, R. 2004. Epidemiologi dan pengobatan mutakhir kanker nasofaring. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2004 (144): 16-19.
5. Astriana, W. 2014. Hubungan Polimorfisme Gen p53 exon 8 dengan Kejadian Karsinoma Nasofaring (KNF) di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang. Tesis, Fakultas Kedokteran UNSRI (tidak dipublikasikan), hal. 52-56.
6. Lowe, C., Adland, E., Bell, A., Delecluse, H., Rickinson, A., *et al.* 2009. Features Distinguishing Epstein-Barr Virus Infections of Epithelial Cells and B Cells: Viral Genome Expression, Genome amplification. *Journal of Virology*, hal. 7749-7760.
7. Kong Q, Hu L, Cao J, Huang Y, Xu L, *et al.* 2010. Epstein-Barr Virus-Encoded LMP2A Induces an Epithelial- Mesenchymal Transition and Increase the Number of Side Population Stem-Like Cancer Cells in Nasopharyngeal Carcinoma. *PLoS Pathogens*.
8. Xiuchan, G., Randall, C., Hong, D., Jian, Liao., Li-Guan, *et al.* 2009. Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China. *International Journal Cancer*. 2009. (124): 2942-2947.
9. Jia, W., X. Luo. B. Feng. H. Ruan. J. Bei, *et al.* 2010. Traditional Cantonese diet and nasopharyngeal carcinoma risk: a large-scale case-control study in Guangdong, China. *BMC Cancer*, 2010. (10): 446.
10. Tse, K., Su, W., Chang, K., Tsang, N., Yu, C., *et al.* 2009. Genome-wide Association Study Reveals Multiple Nasopharyngeal Carcinoma-Associated Loci within the HLA Region at Chromosome 6p21.3. *The American Journal of Human Genetics* 2009. (85): 194-203.
11. Lo, K., To, K., dan Huang, D. 2004. Focus on nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Cell Press*.
12. Tiwawech, D., Srivatanakul, Karalak, A., dan Ishida, T. 2006. Cytochrome P450 2A6 polymorphism in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Letters*. 2006. (241): 135-141.
13. Chan, A., Teo, P., Johnson, P. J. 2002. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*. 2002. (13): 1007-1015.
14. Kongruttanachok, N., Sukdikul, S., Setavarin, S., *et al.* 2001. Cytochrome P4502E1 polymorphism and nasopharyngeal carcinoma development in Thailand: a correlative study. *BMC Cancer*. 2001. (1): 4.
15. Morita, M., Tabata, S., Tajima, O., *et al.* 2008. Genetic polymorphism of *CYP2E1* and risk of colorectal adenomas in the self defense forces health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 2008. (17): 1800-1807.
16. Syahriary, G. M., Galehdari, H., Jalali, A., *et al.* 2012. Allele Frequencies of *CYP2E1* Gene Polymorphisms in Iranian Populations. *Asian Pacific Journal Cancer Prev*. 2012. (12): 6505-6510.
17. Yang, X., Diehl, S., Peiffer, R., Chen, C., Hsu, W., Dosemeci, M., Cheng, Y., Sun, B., Goldstein, A., Hildesheim, A. 2005. Evaluation of risk factors from nasopharyngeal carcinoma in high-risk nasopharyngeal carcinoma families in taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005. (14): 900-905.
18. Bernand B. 2006. Naasopharyngeal Carcinoma Review in *Orphanet Journal in Rare Disease*. Biomed Central.
19. Wei, K. R., Yu, Y. L., Yang, Y. Y., Ji, M. F., Yu, B. H., Liang, Z. H., and Reng, X. 2010. Epidemiological trends of nasopharyngeal carcinoma in China. *Asian Pacific Journal Cancer Prev*. 2010. (1): 29-32.
20. Elias, O., dan Salean, J. T. 2009. Karsinoma nasofaring. Referat Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta.
21. Persson I, Johansson I, Bergling H, *et al* (1999). Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 in a Swedish population. Relationship to incidence of lung cancer. *FEBS Lett*, **319**, 207-11.

22. Ruwali M, Khan AJ, Shah PP, et al (2009). Cytochrome P450 2E1 and head and neck cancer: interaction with genetic and environmental risk factors. *Environ Mol Mutagen*, **50**, 473-82.
23. Sugimura T, Kumimoto H, Tohnai I, et al (2006). Gene-environment interaction involved in oral carcinogenesis: molecular epidemiological study for metabolic and DNA repair gene polymorphisms. *J Oral Pathol Med*, **35**, 11-8.