

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah tumor ganas yang berasal dari epitel mukosa nasofaring (Wang, *et al.*, 2016). Terapi konvensional KNF menunjukkan hasil yang berbeda, masih ada sebagian tidak respon serta adanya kekambuhan sehingga perlu dikembangkan terapi alternatif yaitu terapi target (Almobarak, *et al.*, 2019). *Latent membrane protein 1* (LMP1) merupakan protein utama yang diekspresikan Epstein barr virus (EBV) dan berperan penting terhadap terjadinya karsinogenesis KNF (Yang, *et al.*, 2014). Perkembangan penelitian di bidang biomolekuler membuka peluang digunakannya LMP1 sebagai strategi baru dalam terapi penderita KNF (Teow, *et al.*, 2017). Karsinogenesis KNF yang diinduksi LMP1 diketahui melalui dua jalur utama yaitu *nuclear factor-kappa beta* (NF- κ B) dan jalur *mitogen activated protein kinase 1* (MAPK1) (He, *et al.*, 2017; Cheerathod & Meckes, 2018). Karsinogenesis KNF yang diinduksi LMP1 melalui jalur NF- κ B saat ini masih kontroversi (Kin, 2011). Penelitian mengenai hubungan antara ekspresi LMP1 dengan ekspresi NF- κ B pada karsinogenesis KNF sampai saat ini belum pernah dilakukan sampai saat ini di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Karsinoma nasofaring merupakan keganasan kelima di Indonesia. Sejumlah 19.943 kasus KNF baru ditemukan dengan presentase angka kematian 67,18 % pada tahun 2020 (Sung, *et al.*, 2021). Kasus baru KNF dilaporkan sebanyak 623 pasien selama kurun waktu tahun 2000 - 2001 oleh poliklinik onkologi berdasarkan data dari laboratorium patologi Anatomi (PA) Fakultas Kedokteran Universitas

Airlangga Surabaya (Rennatha & Romdhoni, 2021). Angka kematian yang cukup besar ini dikaitkan dengan belum adanya indikator biomolekuler yang lebih spesifik untuk pemeriksaan deteksi dini dari KNF (Siak, *et al.*, 2021). Beberapa penelitian menyebutkan salah satu penyebab kekambuhan KNF adalah tidak optimalnya terapi konvensional selama ini (Almobarak, *et al.*, 2019). Angka keberhasilan terapi KNF konvensional yang diukur dari *survival rate* 2 dan 5 tahun sebesar 72 % dan 63 % (Kazemian, *et al.*, 2022). Kekambuhan terjadi pada 15 % - 58 % penderita KNF yang telah menjalani terapi konvensional (Xu, *et al.*, 2013). Beberapa mekanisme seluler dan molekuler sering dikaitkan dengan patogenesis kekambuhan pada perkembangan KNF (Serrano-Gomez, *et al.*, 2016). Kombinasi terapi konvensional dengan terapi target dapat lebih efektif dalam terapi KNF (Yu, 2020).

Infeksi EBV sebagai faktor etiologi utama dapat ditemukan di hampir setiap sel KNF dan membedakan KNF dari karsinoma lainnya di daerah kepala dan leher yang hampir semuanya adalah EBV negatif. Tumor dengan EBV positif memiliki tingkat pertumbuhan yang lebih cepat dibandingkan tumor dengan EBV negatif (Zeng & Zeng, 2010). *Latent membrane protein 1* sebagai onkoprotein utama dari EBV sebagai biomarker untuk menilai progresifitas proliferasi sel yang berkontribusi terhadap karsinogenesis KNF dan dikaitkan dengan kekambuhan tumor (Yang, *et al.*, 2014). *Latent membrane protein 1* tersusun dari rantai pendek sitoplasmik N-terminal yang terdiri dari 17 asam amino, 6 transmembran hidrofobik dan C-terminal yang terdiri dari 200 asam amino (Dawson, *et al.*, 2012). Peran LMP1 diantaranya pada beberapa jalur aktivasi sel yang berujung pada perubahan fenotip dan genotip menjadi sel ganas, disebut juga sebagai onkogen kunci karena

berperan dalam jalur angiogenesis, metastasis, transformasi sel, proliferasi dan apoptosis sel (Tulalamba, 2011).

Nuclear factor-kappa beta merupakan kumpulan protein transkripsi yang mengatur aktivitas sel termasuk proliferasi sel, ketahanan sel, proses perkembangan, imunitas, respon inflamasi serta proses apoptosis (Pflug & Sitcheran, 2020). *Nuclear factor-kappa beta* terdiri dari lima protein yaitu p50/p105, p52/p100, RelA/p65, RelB, dan c-Rel. Protein p50/p105 atau p52/p100 dapat membentuk homomer atau heteromer dimer dengan RelA/p65, RelB atau c-Rel dengan demikian terdapat ikatan-ikatan protein dalam NF- κ B di promotor gen. Aktivasi jalur NF- κ B oleh LMP1 melalui jalur kanonikal dan jalur non kanonikal yang menyebabkan proses terjadinya proliferasi sel yang berperan dalam karsinogenesis KNF (Chung, *et al.*, 2013; Wang, *et al.*, 2017)

Berdasarkan pemaparan di atas, perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan adanya hubungan antara ekspresi LMP1 dengan ekspresi NF- κ B pada karsinogenesis penderita KNF yang datang berobat di URJ THT-KL RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara ekspresi LMP1 dengan ekspresi NF- κ B pada karsinogenesis KNF?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan hubungan antara ekspresi LMP1 dengan ekspresi NF- κ B pada karsinogenesis KNF.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menilai ekspresi LMP1 penderita KNF.
2. Menilai ekspresi NF- κ B penderita KNF.
3. Menganalisis hubungan antara ekspresi LMP1 dengan ekspresi NF- κ B pada karsinogenesis KNF.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Hasil penelitian ini dapat memberi informasi ilmiah mengenai hubungan antara ekspresi LMP1 dengan ekspresi NF- κ B pada karsinogenesis KNF.
2. Hasil penelitian ini dapat sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini jika terbukti dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk strategi pengobatan KNF di masa mendatang dalam hal ini terapi target.