**ARTIKEL**

**HUBUNGAN JENIS KELAMIN DENGAN EKSPRESI LMP1 PADA PASIEN KANKER NASOFARING**



**Oleh:**

**YAUMIL AGISNA SARI**

**H1A 012063**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS MATARAM**

**2018**

**ABSTRAK**

**HUBUNGAN JENIS KELAMIN DENGAN EKSPRESI LMP1 PADA PASIEN KANKER NASOFARING**

Yaumil Agisna Sari\*, Fathul Djannah\*\*, Hamsu Kadriyan\*\*

\*Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, email: yaumil.agisnasari94@gmail.com

\*\*Dokter Spesialis Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB

\*\*\*Dokter Spesialis THT Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB

**Latar Belakang:** Karsinoma nasofaring (KNF) meupakan tumor ganas kepala leher yang terbanyak ditemukan di Indonesia. Perbandingan jenis kelamin laki-laki dengan perempuan yang mengalami KNF yaitu 3:1 dimana secara umum lebih sering terjadi pada laki laki daripada perempuan. Faktor – factor yang dapat menyebabkan karsinoma nasofaring anatara lain adalah tembakau, alkohol, infeksi EBV, kecelakaan kerja, mutasi genetik, hormon, dan kondisi kekebalan tubuh. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat koerlasi antara jenis kealmin dengan ekspresi LMP1 pada pasien Kanker Nasofaring.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian komparatif kategorik dengan desain penelitian potong lintang (*cross-sectional)*. Sampel penelitian ini adalah pasien kanker nasofaring yang telah dilakukan biopsi nasofaring dan berdasarkan klasifikasi WHO hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan hasil yang positif berdasarkan tipe I-III. Pada sampel penelitian ini dilakukan pemeriksaan ekspresi LMP1 pasien kanker nasofaring menggunakan pemeriksaan imunohistokimia. Uji korelasi yang digunakan dalam peneltian ini adalah uji korelasi lambda.

**Hasil:** Didapatkan bahwa dari 44 sampel pasien kanker nasofaring yang diteliti dari data di bawah, jumlah pasien yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak yaitu 29 orang (65,90%) sedangkan perempuan 15 orang (34,09%). Berdasarkan hasil pemeriksaan imunohistokimia, jumlah sampel yang positif mengekspresikan LMP1 sebanyak 15 orang (34,09%) sedangkan yang negatif sebanyak29 orang (65,90%). Sampel pasien laki-laki yang mengekspresikan LMP1 positif sebanyak 11 orang (37,93%) dan negatif 18 orang (62,07%) sedangkan sampel pasien perempuan yang mengekspresikan LMP1 positif sebanyak 4 orang (26,66%) dan negatif 11 orang (73,33%). Hasil uji Chi-square menunjukkan tidak ada perbedaan ekspresi LMP1 antara laki-laki dan perempuan pada karsinoma nasofaring (p = 0,455) dan nilai koefisien kontingensi menunjukkan kekuataan hubungan kedua variabel sangat lemah (r = 0,112).

**Kesimpulan:** Tidak terdapat korelasi yang bermakna secara signifikan antara jenis kelamin dengan ekspresi LMP1 pada pasien kanker nasofaring.

**Kata kunci:**Imunohistokimia, LMP1, Jenis kelamn, Kanker nasofaring.

**ABSTRACT**

**CORRELATION BETWEEN SEX WITH LMP1 EXPRETION IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA**

Yaumil Agisna Sari\*, Fathul Djannah\*\*, Hamsu Kadriyan\*\*\*

\*Student of Medical Faculty, Mataram University, email: yaumil.agisnasari94@gmail.com

\*\*Department of Anatomic Pathology, NTB Provincial General Hospital

\*\*\*Department of Otorhinolaryngology, NTB Provincial General Hospital

**Background:** Nasopharyngeal carcinoma is the most malignant head neck tumor found in Indonesia. Comparasion sex of male and females. Factors that can cause naspharyngeal carcinoma among others are tobacco, alcohol, EBV infection, occupational acidents, genetic mutations, hormones, and immune conditions. The purpose of this study was to determine whether there was a correlation between sex with expression of LMP1 in Nasopharyngeal Cancer.

**Method:** This study is a caegorical comparative study with cross sectional study design. The sample of this study was nasopharyngeal cancer patients who had performed nasopharyngeal biopsy and based on WHO classification of histopathologic result showed positive result result based on type I-III. In the sample this study carried out examination of LMP1 expression of nasopharyngeal cancer pasients using immunohistochemical examination. The correlation test used in this study is the lambda correlation test.

**Result:** It was found that of the 44 samples of nasopharyngeal cancer patients studies from the data below, the number of male patients were 29 (65.90%) while the female were 15 (34.09%). Based on the result of immunohistochemical examination, the number of positive samples expressed LMP1 as many as 15 people (34.09%) while negative was 29 people (65.90%). The sample of male patients expressing positive LMP1 was 1 people (37.93%) and negative was 18 people (62.70%) while female patients sample expressing positive LMP1 counted 4 people (26.66%) and negative 11 people (7333%). Chi-square test showed no difference of LMP1 expression between men and women in nasopharyngeal carcinoma (p = 0,455) and coeficient of contingency value showed that power of relationship of both variable was very weak( r = 0,112).

**Conclusion:** There was no significant correlation between sex with LMP1 expresion in nasopharyngeal cancer patients.

**Keywords:** Immunohistochemical, LMP1, Sex, Nasopharyngeal carcinoma.

**PENDAHULUAN**

Karsinoma nasofaring (KNF) meupakan tumor ganas kepala leher yang terbanyak ditemukan di Indonesia. Hampir 60% tumor ganas kepala dan leher merupakan karsinoma nasofaring. Berdasarkan prevalensinya tumor ganas sendiri berada di peringkat keempat dari semua keganasan pada tubuh manusia.1,2

Provinsi Guang Dong di Cina Selatan memiliki prevalensi KNF tertinggi di dunia, dengan sekitar 20 sampai 40 kasus per 100.000 penduduk. Tingkat insiden menengah KNF terlihat di Asia Tenggara, termasuk Singapura 15 kasus per 100. 000 penduduk, Malaysia 9,7 kasus per 100.000 penduduk, Vietnam 7,5 kasus per 100.000 penduduk, Taiwan 7 kasus per 100.000 penduduk, dan Filipina 6,4 kasus per 100.000 penduduk. Insiden KNF di negara lain umumnya rendah, dan karena itu dianggap kanker langka pada populasi dari Amerika, Jepang, Korea, dan Eropa. Kanker nasofaring merupakan kanker yang sering terjadi di Indonesia, berada pada peringkat keempat yang paling umum setelah kanker leher rahim, kanker payudara, dan kanker kulit, dan merupakan keganasan yang paling umum di daerah kepala dan leher. Keseluruhan insiden diperkirakan 6,2 kasus per 100.000 penduduk atau sekitar 12.000 kasus baru per tahun. Sayangnya, banyak dari kasus ini tidak terdaftar karena kurangnya kesadaran masyarakat akan kesehatan serta kurangnya fasilitas rumah sakit dan fasilitas diagnostik dan sistem registrasi kanker secara nasional.1

Perbandingan jenis kelamin laki-laki dengan perempuan yang mengalami KNF yaitu 3:1, dimana secara umum lebih sering terjadi pada laki laki daripada perempuan. Kejadian KNF lebih sering pada orang dewasa dengan kejadian puncak pada usia 40 dan 60 tahun, KNF juga dapat terjadi pada anak-anak namun kejadiannya jarang. distribusi pasien KNF dari Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo puncaknya berada pada kisaran usia 40 sampai 49 tahun, dan lebih dari 80% dari pasien didiagnosis pada usia antara 30 dan 59 tahun.3

Kanker nasofaring dapat disebabkan oleh faktor eksternal dan internal. Faktor eksternal seperti tembakau, alkohol, organisme menular, kecelakaan kerja, dan diet yang tidak sehat, dan faktor internal, seperti mutasi genetik, hormon, dan kondisi kekebalan tubuh. Faktor-faktor ini dapat bekerja secara bersama-sama atau secara berurutan untuk dapat menyebabkan kanker.4

Dasar pathogenesis dari karsinoma nasofaring masih belum jelas, telah dikemukakan bahwa ada beberapa faktor yang muncul seperti faktor infeksi Epstein-Barr virus (EBV), lingkungan dan genetik yang berperan utama dalam proses karsinogenesis tersebut. Selama perkembangan dan kemajuan keadaan, serangkaian kelainan genetik diakumulasikan secara sinergis dengan infeksi EBV dan faktor lingkungan dimana ketiganya dapat berperan untuk mengubah fungsi sel normal dan jalur persinyalan.5

Infeksi Epstein-Barr Virus (EBV) berperan penting dalam terjadinya KNF. Hampir 90% populasi di dunia terinfeksi oleh EBV infeksi primer biasanya terjadi pada awal kehidupan dan seringkali tidak memberikan gejala serta dapat persisten di dalam tubuh penderita. Epstein-Barr Virus diduga merupakan salah satu faktor penting dalam mekanisme karsinogenesis KNF. Penelitian mengenai hubungan KNF dengan infeksi EBV terus berkembang dan terbukti EBV ditemukan pada KNF tipe III sebanyak 100%. EBV yang menginfeksi limfosit B mempunyai dua fase hidup yaitu fase laten dan litik. Pada fase laten EBV mengekspresikan protein virus, yaitu Epstein-barr Nuclear Antigen-1 (EBNA-1) dan latent membrane protein-1 (LMP1), LMP-2, LMP2A. LMP1 merupakan onkogen virus yang mirip reseptor permukaan sel yang dapat mencegah sel yang terinfeksi EBV dari apoptosis dengan menginduksi protein anti-apoptotik seperti BCL-2, A20 dan MCL-1. LMP1 juga terlibat dalam jalur pensinyalan yang mengatur proliferasi sel dan apoptosis yaitu memicu progresifitas dan proliferasi sel melalui siklus sel (fase G1/S) dan inhibisi apoptosis.6

Kontak seksual dan kontak oral melalui saliva dikatakan sebagai jalur transmisi dari infeksi EBV tersebut. Sebuah studi serologis terhadap EBV melaporkan bahwa tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara perempuan dan laki-laki yang memiliki seropositif EBV. Studi serologis EBV lainnya menyebutkan bahwa infeksi EBV memiliki keterkaitan dengan kondisi sosial ekonomi yang rendah dan merokok. Penelitian tersebut mengatakan seropositif EBV lebih tinggi ditemukan pada perokok aktif.7 Secara global, rasio perokok perempuan dibanding laki-laki adalah 0,68, bahkan di Indonesia masih dibawah 0,1, yang berarti perokok pria lebih banyak dan beresiko terinfeksi EBV.8

Penelitian untukmengidentifikasi faktor yang berperan pada karsinogenesis masih terus berlangsung hingga saat ini. Secara umum telah disepakati proses tersebut telah berlangsung secara bertahap. Berbagai penelitian akhir-akhir ini telah membuktikan Epstein Barr Virus (EBV) selalu ditemukan pada biopsi KNF.

**METODE DAN CARA KERJA**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian komparatif kategorik dengan desain penelitian potong lintang (*cross-*sectional*)*.

Populasi target penelitian ini adalah pasien kanker nasofaring yang didiagnosis di poliklinik Telinga Hidung Tenggorok Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat dengan tujuan pemeriksaan imunohistokimia.

Subyek penelitian adalah pasien kanker nasofaring yang telah dilakukan biopsi nasofaring dan berdasarkan klasifikasi WHO hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan hasil yang positif berdasarkan tipe I-III.

Pertama lakukan pengumpulan data rekam medik dan sediaan paraffin biopsy pasien KNF yang disesuaikan dengan kriteria inklusi kemudian lakukan pemeriksaan imunohistokimia dan pengecekan hasil dengan mikroskop.

Pemeriksaan imunohistomia akan dilakukan oleh bagian analis patologi anatomi dari RSUP NTB sementara pengecekan hasil pemeriksaan imunohistokimia dengan mikroskop akan dilakukan oleh dokter spesialis patologi anatomi dan peneliti

Imunohistokimia dilakukan menggunakan antibodi EBV, *monoclonal;* DAKO Jepang, dilusi 1:1000). Untuk antibodi sekunder digunakan *streptavidin horse* radish *peroxidase-conjugated goat anti-mouse* DAKO Jepang, dilusi 1:10000. Pewarnaan dilakukan menggunakan chromogen. Setelah itu akan dilihat dan dinilai bersama di bawah mikroskop bersama dokter patologi anatomi.

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data primer dan sekunder. Data primer adalah ekspresi LMP1 pada pasien KNF sedangkan data sekunder adalah jenis kelamin pasien yang didapat berdasarkan data rekam medik yang didapat dari RSUP NTB dan RSI Siti Hajar. Data yang didapat akan diolah dengan menggunakan program komputer. Uji korelasi yang digunakan dalam peneltian ini adalah uji korelasi lambda. Pemilihan uji ini karena bentuk data pada penelitian ini terdiri dari data kategorik ordinal (kuat ekspresi LMP1) dan data kategorik nominal (jenis kelamin pasien) serta kedudukan 2 variabel ini tidak setara dimana jenis kelamin sebagai variable bebas dan ekspresi LMP1 sebagai variable tergantung.9

**HASIL PENELITIAN**

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Jenis Kelamin | N | % | Signifikansi (p) |
| Laki-laki | 29 | 65,90 | 0.035 |
| Perempuan | 15 | 34,09 |
| Total | **44** | **100** |

Hasil uji beda proporsi menggunakan uji Chi-Square menunjukkan nilai signifikansi (p) 0.035 (p < 0.005), yang artinya terdapat perbedaan bermakna proporsi pasien kanker nasofaring antara laki-laki dan perempuan.

**Pemeriksaan Imunohistokimia**

Terlihat adanya membran sel yang terpulas coklat (Gambar 1), ini menandakan bahwa sel tersebut positif mengekspresikan LMP1, sedangkan terlihat gambaran berwarna biru tanpa ada membran sel yang terpulas coklat (Gambar 2) yang menunjukkan bahwa sel tersebut tidak mengekspresikan LMP1 atau negative.



Gambar 1. Kontrol Positif LMP1 (M= 400X)

Gambar 2. Kontrol Negatif LMP1 (M=400X)

Ekspresi LMP1 pada penelitian ini dinilai pada seluruh lapang pandang preparat dengan menggunakan mikroskop pembesaran total 400 kali dimana hasilnya akan dikategorikan menjadi 2 yaitu positif dan negatif sesuai dengan adanya sel yang terpulas.

Gambar 3. LMP1 Positif (M= 400X)

Gambar 4. LMP1 negatif (M=400X)

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia (LMP1)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Hasil | N | % |
| Positif | 15 | 34,09 |
| Negatif | 29 | 65,90 |
| Total | **44** | **100** |

Berdasarkan hasil pemeriksaan imunohistokimia, jumlah sampel yang positif mengekspresikan LMP1 sebanyak 15 orang (34,09%) sedangkan yang negatif sebanyak 29 orang (65,90%) (Tabel2).

Tabel 3. Ekspresi LMP1 Berdasarkan Jenis Kelamin

|  |  |
| --- | --- |
| **Jenis Kelamin** | **Ekspresi LMP1** |
| **Positif****n (%)** | **Negatif****n (%)** |
| Laki-laki | 11 (37,93) | 18 (62,07) |
| Perempuan | 4 (26,66) | 11 (73,33) |
| **Total** | **15**  | **29** |

**Korelasi Jenis Kelamin dengan Ekspresi LMP1**

Tabel 4.Hasil analisa data dengan uji Chi-square

|  |  |
| --- | --- |
| **Variabel** | **Signifikansi (p)** |
| Perbedaan jenis kelamin laki – laki dan perempuan pada karsinoma nasofaring dengan ekspresi Ekspresi LMP1 | 0,455 |

 Hasil uji Chi-square menunjukkan nlai signifikansi sebesar 0,455 lebih besar daripada 0,05, tidak ada perbedaan ekspresi LMP1 antara laki-laki dan perempuan pada karsinoma nasofaring.

Tabel 5.Hasil Analisa Data Dengan Uji Korelasi *Contingency Coefficient*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variabel** | **C** | **p** |
| Korelasi jenis kelamin paseinkarsinoma nasofaring dan ekspresi Ekspresi LMP1 | 0,112 | 0,455 |

Diperoleh nilai *Contingency Coefficient*(C) sebesar 0,112 menunjukkan kekuataan hubungan kedua variabel sangat lemah. Nilai signifikansi korelasi sebesar 0,455 lebih besar daripada 0,05 menunjukkan bahwa hubungan kedua variabel tidak signifikan.

**PEMBAHASAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara jenis kelamin dengan ekspresi EBV pada pasien kanker nasofaring. Untuk melihat adanya ekspresi EBV pada sediaan biopsi kanker nasofaring dalam penelitian ini digunakan pemeriksaan imunohistokimia. Pemeriksaan imunohistokimia merupakan metode yang digunakan untuk memperlihatkan keberadaan EBV dengan mendeteksi antigen virus laten dari EBV.10 Pemeriksaan imunohistokima sangat bermanfaat dalam membantu diagnosis dan pemantauan penyakit yang berhubungan dengan EBV. 11

Jumlah pasien laki-laki pada penelitian ini lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu sebanyak 29 pasien (65,90%) sedangkan perempuan sebanyak 15 pasien (34,09%). Hasil uji beda proporsi menggunakan uji Chi-Square menunjukkan nilai signifikansi (p) 0.035 (p < 0.005), yang artinya terdapat perbedaan bermakna proporsi pasien kanker nasofaring antara laki-laki dan perempuan.

Beberapa penelitian juga menunjukan pola yang sama yaitu lebih banyak pasien laki-laki. Guo *et al*, (2012) meneliti jumlah pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu sekitar 58 orang dari 87 pasien. Penelitian lainnya juga menunjukan jumlah pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu 3:1, 73 laki-laki dari 100 pasien yang diteliti. 12

Sampel yang mengekspresikan LMP1 pada penelitian ini lebih banyak yang negatif yaitu sebanyak29 orang (65,90%) sedangkan sampel yang positif sebanyak 15 orang (34,09%). Ekspresi EBNA1 dan LMP1 EBV selalu ditemukan lebih tinggi secara signifikan pada sel kanker nasofaring dimana hal ini tidak ditemukan pada sel nasofaring yang normal.*Epstein-Barrvirus encoded early* RNAs juga ditemukan dalam jumlah yang berlimpah.13 Selain pada kanker nasofaring EBV juga ditemukan pada kanker lambung. *Epstein-Barr* virus pada kanker lambung memperlihatkan pola latensi tipe I dimana pada tipe ini EBV mengekspresikan EBNA1, EBER, EBV *microRNAs* (BART), dan kadang-kadang LMP2, sedangkan pada EBV ditandai dengan pola latensi tipe II yaitu mengekspresikan EBNA1, LMP1 dan LMP2, EBER dan EBV BART.14,15

Sampel pasien laki-laki yang mengekspresikan LMP1 positif sebanyak 11 orang (37,93%) dan negatif 18 orang (62,07) sedangkan sampel pasien perempuan yang mengekspresikan LMP1 positif sebanyak 4 orang (26,66%) dan negatif 11 orang (73,33%). Penelitian yang dilakukan oleh Guo, *et al*, (2012) dengan menggunakan pemeriksaan PCR dengan jumlah sampel 87, dimana sampel laki-laki sebanyak 58 dan perempuan 29. Ditemukan ekspresi LMP1 positif pada laki-laki sebanyak 52 sampel dan negatif 6 sampel, sedangkan pada sampel perempuan ditemukan 23 sampel positif dan 6 sampel negatif.12

Hal ini juga selaras dengan berbagai penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa laki-laki lebih banyak terkena kanker nasofaring dibandingkan perempuan, dengan rasio 2.28. Hasil ini konsisten dengan penelitian sebelumnya dimana rasio jenis kelamin yang terkena berkisar 2 sampai 3.5 kali lebih banyak pada laki-laki.16 Tingginya insidensi karsinoma nasofaring pada laki-laki disebabkan karena adanya pengaruh beberapa faktor risiko lingkungan, seperti merokok dan pengaruh pekerjaan berbahaya. Ada juga kemungkinan bahwa beberapa eksposur intrinsik, seperti hormon seks, dapat menjelaskan hal tersebut, dimana estrogen memiliki peran protektif dengan cara menghambat respon inflamasi, mencegah stres oksidatif dan menginduksi apoptosis sel.17

Berdasarkan gambaran histologinya, karsinoma dapat dibagi menjadi tiga jenis, yaitu karsinoma sel skuamosa nonkeratinisasi, karsinoma sel skuamosa tak terdiferensiasi, dan karsinoma sel skuamosa keratinisasi. Diantara ketiga jenis tersebut, yang memiliki korelasi yang signifikan dengan ekspresi LMP1 adalah karsinoma sel skuamosa non keratinisasi.18

Di dalam penelitian disebutkan bahwa korelasi antara jenis kelamin dengan ekspresi EBV yang ditandai dengan protein LMP1 adalah tidak signifikan. Hasil ini juga didukung dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa korelasi antara ekspresi virus EBV dengan jenis kelamin adalah lemah. Sehingga dari ketiga variable yang digunakan dalam penelitian Borthakur dkk, jenis gambaran histologi karsinoma nasofaring yang memiliki korelasi yang signifikan dengan ekspresi protein LMP1.18

Berdasarkan hal diatas kita dapat menarik kesimpulan bahwa insidensi karsinoma naofaring pada laki-laki tinggi disebabkan oleh factor resiko lingkungan dan efek protektif estrogen yang ada pada perempuan, sehingga bukan dikarenakan oleh ekspresi protein LMP1.

Kurangnya ekspresi LMP1 dapat disebabkan karena perbedaan dalam prosedur pemeriksaan. Dilaporkan bahwa tingkat sensitivitas teknik imunohistokimia hanya dapat mendeteksi level protein LMP1 sekitar (65%) sedangkan dibandingkan dengan menggunakan tes *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*(RT-PCR) dapat mendeteksi hampir semua kasus lebih sensitif (sekitar 100% dari ekspresi) untuk mendeteksi LMP1. Kualitas anti LMP1 *clone* juga dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan, penggunaan S12 atau anti-136 *clone* dapat memberikan hasil yang lebih baik dalam hal sensitivitas dibandingkan dengan *clone* CS 1-4. Selain itu juga dapat disebabkan oleh terbatasnya teknik imunohistokimia pada *fixed tissue*, karena terdapat perbedaan respon ekspresi LMP1 pada jaringan kanker nasofaring yang dibekukan dengan jaringan *parafin-embedded*.16

Mengidentifikasi status EBV pada pasien kanker nasofaring sangat bermanfaat dalam proses pengobatan serta mengetahui prognosis dari pasien. Penelitian yang dilakukan oleh Zhao *et al* (2015) menggunakan pemeriksaan kuantitatif PCR menghasilkan bahwa risiko untuk kekambuhan dan mortalitas lebih tinggi pada pasien kanker nasofaring dengan EBV-DNA plasma positif pasca pengobatan dibandingkan pada pasien dengan EBV-DNA plasma negatif pasca peengobatan. Resiko kekambuhan kanker nasofaring dan kematian pada pasien dengan tingkat EBV-DNA plasma sebelum pengobatan ≥1,500 *copies*/ml lebih tinggi dibandingkan dengan orang-orang yang kadar EBV-DNA plasma sebelum pengobatan <1.500 *copies*/ml.

**SIMPULAN**

Dari hasil penelitian diperoleh korelasi yang sangat lemah (*C=*0,112) dan tidak bermakna secara signifikan antara jenis kelamin dengan ekspresi LMP1 pada kanker nasofaring. (p=0,455). Tingginya insidensi kanker nasofaring pada laki-laki disebabkan karena adanya pengaruh beberapa faktor risiko lingkungan, seperti merokok dan pengaruh pekerjaan berbahaya. Ada juga kemungkinan bahwa beberapa eksposur intrinsik, seperti hormon seks, dapat menjelaskan hal tersebut, dimana estrogen memiliki peran protektif dengan cara menghambat respon inflamasi, mencegah stres oksidatif dan menginduksi apoptosis sel.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Roezin, A & Adham, M. 2009. Karsinoma nasofaring, Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala & Leher, Edisi Keenam, FKUI, Jakarta.
2. Tan, IB. 2010. Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma in Indonesia; Looking into The Mirror, Makalah Nasional Kongres PERHATI-KL XV, Makasar.
3. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AL, Roezin A, Hermani B, et al. 2012. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chinese journal of cancer*, 31(4), pp.185–96. Available at:[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 22313595](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%2022313595).
4. American Cancer Society. 2016. Cancer Facts & Figures 2016. Availableat:[http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf](http://www.cancer.org/acs/groups/content/%40research/documents/document/acspc-047079.pdf).
5. Osman I, Mercut R, Malin RD, Osman G, Craitoiu S, et al. 2012. Clinical, histological, immunohistochemical and statistical aspects in malignant nasopharyngeal tumors. *Current Health Sciences Journal*, 34. Available at: <http://www.chsjournal.org/current-issue/original-papers/clinical-histological-immunohistochemical-and-statistical-aspects-in-malignant-nasopharyngeal-tumors>.
6. Korcum AF, Ozyar E, & Ayhan A. 2006. Epstein Barr Virus genes and nasopharyngeal cancer. Turkish J. Of Cancer. Vol. 36(3).
7. Qi M, Xi J, Chen L, Su Y, Cen Y, et al*.* 2014. Association of Epstein–Barr virus and passive smoking with the risk of breast cancer among Chinese women. European Journal of Cancer Prevention, Vol 23 No 5. Available at: https;//www.researchgate.net/publication/263817203
8. Sara C Hitchman & Geoffrey T Fong. 2011. Gender empowerment and female-to-male smoking prevalence ratios. *Bull World Health Organ 2011;89:195–202.*
9. Dahlan, S.M. 2013. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel. Jakarta: Salemba Medika.
10. Ismail A, Osman I, Husain NE. LMP1 Immunohistochemistry in Non-Hodgkin’s Lymphoma of Sudanese Cases. Open Journal of Pathology. 2016;6(02):79. Available from: <http://file.scrip.org/pdf/OJPathology_2016041816315473.pdf>.
11. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr Virus-related disease. The Journal of Molecular Diagnostic. 2001;3(1):1-10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525157810606423>.
12. Umar B, Ahmed R. Nasopharyngeal Carcinoma, an Analysis of Histological Subtype and their Association with EBV, a study of 100 cases of Pakistani Population. Asian Journal of Medical Sciences. 2014;5(4):16-20. Available from: <http://www.nepjol.info/index.php/AJMS/article/view/9592>.
13. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. 2005. World Health Organization Classification of Tumours: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*, Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb9/index.php>
14. Oliveira CS. 2015. Epstein-Barr Virus Latent Gene Expression in Nasopharyngeal And Gastric Carcinoma. Available at: <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/81670>.
15. TabyaouiI, Serhier Z, Sahraoui S, Sayd S, Cadi R, et.al. 2013. Immunohistochemical expression of latent membrane protein 1 (LMP1) and p53 in nasopharyngeal carcinoma : Moroccan experience. *African Health Science* 2013; 13(3): 710-717.
16. Liu P, Xie SH, Hu S, Cheng X, Gao T, et. al. 2017. Age-Specific sex difference in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *Oncotarget*, 2017. 8(40): 68131-68137.
17. Elemam YBI. etal. 2015. Immunohistochemical Expression of Latent Membrane Protein-1 (LMP1) Among Sudanese Patients With Nasopharyngeal Carcinoma. *Granthaalayah*, 3(9): 101-7.
18. Borthakur P, Kataki K, Keppen C, Khamo V, Medhi S, et al. 2016. Expression of Epstein Barr Virus Encoded EBNA1 and LMP1 Oncoproteins in Nasopharyngeal Carcinomas from Northeast India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*.