**KORELASI ANTARA JENIS KELAMIN DENGAN EKSPRESI Bcl-2 PADA PASIEN KARSINOMA NASOFARING WHO III**

**(STUDI PENDAHULUAN)**

**ARTIKEL ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat meraih gelar Sarjana pada Fakultas Kedokteran Universitas Mataram**



**Oleh**

**Muhammad Bagus Syaiful Chaeruddin**

**H1A013040**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS MATARAM**

**MATARAM**

**2017**

**HALAMAN PENGESAHAN**

Judul Karya Tulis Ilmiah : Korelasi antara jenis kelamin dengan Ekspresi Bcl-2 pada Pasien Karsinoma Nasofaring WHO III (Studi Pendahuluan).

Nama Mahasiswa : Muhammad Bagus Syaiful Chaeruddin

Nomor Mahasiswa : H1A 013 040

Fakultas **:** Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

Artikel Karya Tulis Ilmiah ini telah diterima sebagai syarat meraih gelar Sarjana pada Fakultas Kedokteran Universitas Mataram.

Mataram, 17 Februari 2017

|  |  |
| --- | --- |
| Pembimbing Utama  dr. Hamsu Kadriyan, Sp. THT-KL, M. Kes.  NIP. 19730525 200112 1 001 | Pembimbing Pendamping  dr. Mochammad Alfian Sulaksana, SpTHT-KL  NIP. 198001282006041006 |

**ABSTRAK**

**KORELASI ANTARA JENIS KELAMIN DENGAN EKSPRESI Bcl-2 PADA PASIEN KARSINOMA NASOFARING WHO III**

**(STUDI PENDAHULUAN)**

Muhammad bagus syaiful chaeruddin, Hamsu Kadriyan, Mochammad alfian sulaksana, Fathul Djannah

|  |
| --- |
| **Latar Belakang:** Karsinoma nasofaring merupakan keganasan epitelial yang berasal dari permukaan dinding lateral dan posterior nasofaring. Faktor-faktor yang dapat menyebabkan terjadinya kanker nasofaring antara lain adalah genetik, infeksi Ebstein-Barr virus dan lingkungan. distribusi Jenis kelamin di setiap kejadian karsinoma nasofaring 2 sampai 3 kali lipat lebih tinggi pada laki-laki dari pada perempuan. Ekspresi Bcl-2 pada KNF yang tidak berdiferensiasi berhubungan dengan penghambatan proses apoptosis serta perpanjangan kelangsungan hidup sel.  **Metode:** Penelitian ini menggunakan desain penelitian potong lintang atau *cross sectional.* Rancangan penelitian ini adalah penelitian yang pengukuran dan pengamatannya dilakukan secara simultan dalam satu waktu (pada waktu yang bersamaan). Sampel penelitian ini adalah pasien kanker nasofaring yang berada di Rumah Sakit Umum Nusa Tenggara Barat, yang ditentukan dengan teknik *consecutive sampling* dengan menyesuaikan dengan usia pasien. Pada sampel penelitian ini dilakukan pemeriksaan ekspresi Bcl-2 pada blok paraffin pasien kanker nasofaring menggunakan pemeriksaan imunohistokimia. Data dianalisis dengan uji korelasi lambda.  **Hasil:** Berdasarkan hasil pemeriksaan imunohistokimia, dari 30 sampel yang diteliti, 10 orang (33,3%) mengekspresikan Bcl-2 (-) negatif, 8 orang (26,7%) mengekspresikan Bcl-2 (+), 2 orang (6,6%) mengekspresikan Bcl-2 (++), 10 orang (33,3%) mengekspresikan Bcl-2 (+++). Hasil uji chi square menunjukan bahwa terdapat hubungan yang tidak signifikan antara jenis kelamin dengan Bcl-2 pada karsinoma nasofaring WHO III (P= 0,965) dengan korelasi yang sangat lemah berdasarkan uji korelasi lambda (r = 0,03).  **Kesimpulan:** Terdapat korelasi antara jenis kelamin dengan ekspresi Bcl-2 pada karsinoma nasofaring tetapi data yang di hasilkan tidak bermakna.  **Kata Kunci:** Imunohistokimia, Bcl-2, jenis kelamin, kanker nasofaring. |

**PENDAHULUAN**

Nasofaring merupakan lubang sempit di bagian posterior dari rongga hidung. Pada bagian dinding posterior dibentuk oleh basi-sphenoid, basi occiput dan ruas pertama tulang cervical vertebra. Bagian dinding anterior nasofaring berhubungan dengan rongga hidung melalui choanae. Terdapat Orifisium dari tuba eustachius yang berada pada dinding bagian lateral, anterior dan di bagian posterior terdapat torus tubarius yang merupakan ruang berbentuk koma. Pada bagian superior dan lateral torus tubarius disebut dengan fosssa rossenmuller yang merupakan reses dari nasofaring2.

Karsinoma nasofaring (KNF) di Indonesia menjadi penyakit keganasan paling umum setelah kanker leher rahim, kanker payudara, dan kanker kulit. Indonesia mempunyai populasi etnis yang beragam dari 225 juta orang yang terdeteksi karsinoma nasofaring mempunyai latar belakang masalah sosial ekonomi, dengan keseluruhan insiden diperkirakan 6,2 / 100.000 atau sekitar 12 000 kasus baru per tahun1.

Distribusi Jenis kelamin dan umur di setiap kejadian karsinoma nasofaring 2 sampai 3 kali lipat lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan. Jumlah distribusi jenis kelamin di antara kasus karsinoma menunjukkan 789 laki-laki berbanding 332 perempuan3. Sebaliknya pada kelompok berisiko tinggi dengan sekitar usia 50 sampai 594.

Apoptosis adalah proses biologis penting yang memainkan peran penting dalam nasib sel dan homeostasis. Sebuah komponen penting dari jalur apoptosis adalah keluarga dari protein umumnya dikenal sebagai B limfoma-2 sel (Bcl-2)5.

Bcl-2 adalah proto-onkoprotein yang terdapat pada manusia yang terletak di membran lapisan inti, retikulum endoplasma, dan dalam membran luar mitokondria6.Keluarga Bcl-2 tebagi menjadi protein pro-apoptosis dan anti-apoptosis6.

Dalam keluarga Bcl-2 terdapat jenis anggota pro-apoptosis yaitu BAX, BAD, BID dan BCLXS sedangkan jenis anggota antiapoptosis yaitu Bcl2, BCLXL dan BCLW7.

Berdasarkan dari beberapa pemaparan diatas terkait dengan tingginya insidensi Karsioma nasofaring di dunia khususnya Indonesia, adanya kekhasan persebaran jenis kelamin pada Karsinoma nasofaring dan melihat adanya korelasi antara Karsinoma nasofaring WHO III dengan protein Bcl-2 dari berbagai penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya maka penulis tertarik meneliti ekspresi protein Bcl-2 pada sediaan blok parafin kanker nasofaring di wilayah Nusa Tenggara Barat.

**METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dengan studi retrospektif. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November 2016 sampai januari 2017 di laboratorium Patologi Anatomin Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi. Populasi penelitian ini adalah pasien kanker nasofaring yang didiagnosis di poli klinik THT RSUP NTB. Subyek penelitian adalah pasien kanker nasofaring yang hasil biopsinya menunjukkan gambaran histopatologi WHO III. Kriteria inklusi subyek penelitian adalah pasien yang rekam medisnya lengkap dan blok paraffin sediaan biopsi nasofaringnya masih tersimpan di laboratorium patologi anatomi RSUDP NTB. Kriteria ekslusi penelitian ini adalah pasien karsinoma nasofaring yang rekam mediknya tidak lengkap dan pasien yang tidak memiliki atau tidak tersedia blok paraffin biopsi nasofaring di laboratorium patologi anatomi RSUDP NTB.

Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *consecutive sampling* dengan penyusuaian usia pasien. *Consecutive sampling* yaitu semua subjek yang memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan menjadi sampel penelitian sampai jumlah sampel yang dibutuhkan tercapai.Besar sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus analitik korelatif.

Untuk menganalisis variabel-variabel yang diteliti dengan melihat hubungan antara satu variabel bebas dan terikat dilakukan uji korelasi lambda untuk mengetahui seberapa besar korelasi antar variabel. Analisis data dilakukan dengan menggunakan aplikasi *SPSS* versi 16.0.

**HASIL PENELITIAN**

**Gambaran Umum Sampel Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik yang bertujuan untuk mengetahui korelasi antara jenis kelamin dengan ekspresi Bcl-2 pada blok paraffin pasien kanker nasofaring dengan gambaran histopatologi WHO III. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium patologi anatomi RSUDP NTB, pada bulan Desember 2016 - Januari 2017. Jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 30 orang (n = 30) yang di ambil dengan teknik cross sectional, data yang diambil dalam penelitian ini meliputi karakteristik sampel penelitian, memiliki rekam medis yang lengkap dan sedian blok paraffinnya tersedia.

**Hasil Pemeriksaan Imunnohistokimia**

Pengecatan imunohistokimia Bcl-2 dikerjakan pada Blok paraffin pasien karsinoma nasofaring dengan gambaran histopatologi WHO III di RSUDP NTB sebanyak 30 sampel. Proses penentuan terpulasnya sel dalam blok paraffin tersebut menggunakan control positif maupun negative sebagai pembanding. Berdasarkan hasil positif terdapat gambaran inti sel yang terpulas coklat, hal ini menandakan bahwa sel tersebut positif mengekspresikan Bcl-2, sedangkan pada hasil negative tidak terdapat gambaransel yang terpulas coklat dan ini menunjukkan bahwa sel tersebut tidak mengekspresikan Bcl-2**.**

Berdasarkan perhitungan jumlah sel yang terpulas pada penelitian ini dikerjakan pada seluruh lapang pandang menggunakan mikroskop dengan perbesaran sel total 400 kali, setelah itu hasil yang akan dikatagorikan dibagi menjadi 4 jumlah sel yang terpulas. Berikut adalah tabel kuat ekspresi Bcl-2 dengan mikroskop pada 400 kali

**Tabel 1.** Kategori Kuat Pulas Sel Ekspresi Bcl-2

|  |  |
| --- | --- |
| **Kuat ekspresi Bcl-2** | **Interprestasi** |
| Negative (-)  positif satu (+)  Positif dua (++)  Positif tiga (+++) | < 1% sel  1 – 9% sel  10 – 50% sel  > 50% sel |

**Pengolahan dan analisa Data**

Berdasarkan **(Tabel 2)** didapatkan nilai (r) sebesar 0,03 sehingga dapat di interpretasikan bahwa jenis kelamin berkorelasi positif dengan ekspresi Bcl-2 pada sediaan KNF WHO III meskipun kekuatan korelasinya sangat lemah dan nilai (P) sebesar 0,965 atau lebih dari 0,05 yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang tidak bermakna antara jnis kelamin pada ekspresi Bcl-2.

**Tabel 2.** Hasil Analisa Data Dengan Uji Korelasi Lambda

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variabel** | **Kekuatan (r)** | **Signifikansi (p)** |
| Korelasi jenis kelamin pasein karsinoma nasofaring dan ekspresi Ekspresi Bcl-2 | 0,03 | 0,965 |

**PEMBAHASAN**

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah keganasan epitelial yang berasal dari permukaan dinding lateral dan posterior nasofaring1. Beberapa faktor yang dapat meningkatkan resiko terkena karsinoma nasofaring terutama pada jenis kelamin. Karsinoma nasofaring lebih sering terjadi pada pria daripada wanita. Data yang dilansir oleh ferlay dkk pada penelitiannya lebih banyak ditemukan pada laki - laki yaitu sebesar 1,7 per 100.000 dibandingkan dengan wanita sebesar 0,7 per 100.00. Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Chang, E.T. & Adami, 2006 menyebutkan distribusi Jenis kelamin di setiap kejadian karsinoma nasofaring 2 sampai 3 kali lipat lebih tinggi pada laki-laki dari pada perempuan3. Jumlah distribusi jenis kelamin di antara kasus karsinoma menunjukan 789 laki-laki berbanding 332 perempuan.

Klasifikasi gambaran histopatologi yang direkomendasikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 1997, dibagi atas 3 bagian, yaitu8:

1. Karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi, dimana terdapat jembatan interseluler dan keratin pada sebagian besar sel tumor. Tipe ini dapat dibagi lagi menjadi diferensiasi baik, sedang dan buruk, keratinizing squamous cell carcinoma (KSC) Tipe I8.
2. Karsinoma non-keratinisasi, pada permukaan pemeriksaan dijumpai adanya diferensiasi, tetapi tidak ada diferensiasi sel skuamosa tanpa jembatan intersel. Seringkali dijumpai susunan pleksiform. Secara individu batas sel cukup jelas dan kadang-kadang terlihat struktur dengan sel yang jernih oleh karena adanya glikogen di dalam sitoplasma, Non Keratinizing Carcinoma (NKC) Tipe II8.
3. Karsinoma tidak berdiferensiasi, pada tipe sel tumor secara individu memperlihatkan inti yang vesikuler, berbentuk oval atau bulat dengan nukleoli yang jelas. Pada umumnya batas sel tidak terlihat dengan jelas. Kadang-kadang dapat dijumpai sel tumor yang berbentuk seperti kumparan dengan inti hiperkromatik. Sel tumor tersusun dalam kelompok-kelompok yang tidak teratur (syncitium) dan kelompok sel tumor tersebut membentuk massa yang berbatas jelas di dalam stroma jaringan lilmfoid, Undifferentiated Carcinoma Tipe III8.

Data dari penelitian ini kemudian diolah dengan software komputer untuk mencari korelasi antara jenis kelamin dengan ekspresi Bcl-2 dimana didapatkan hasil tidak signifikan antara jenis kelamin dengan ekspresi Bcl-2 pada sediaan karsinoma nasofaring dengan gambaran WHO III dengan nilai (P) sebesar 0,965*.* Hasil ini sejalan dengan hasil Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Fendri et al, 2010 yang menunjukan bahwa terdapat korelasi ekspresi Bcl-2 tidak signifikan terhadap jenis kelamin9. Selain itu penelitian pada adenoma karsinoma colorectal oleh contu dkk didapatkan hasil perbedaan signifikan antara jenis kelamin dengan Bcl-2 dikarenakan distribusi dan ekspresi Bcl-2 kejaringan mempengaruhi hormonal9. Disimpulkan pada penelitian ini yang dilihat dari penelitian sebelumnya hubungan jenis kelamin dengan ekspresi Bcl-2 tergantung pada jenis karsinomanya dan usia juga berpengaruh dalam hubungan jenis kelamin dengan ekspresi Bcl-2.

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Chen dkkterhadap 105 kasus KNF tidak berdiferensiasi4. Pada penelitiannya dilakukan analisis tentang hubungan imunoekspresi Bcl-2 dengan stadium TNM dan disease-specific survival6. Dilaporkan pasien KNF tidak berdiferensiasi stadium III dan IV yang tidak disertai dengan adanya imunoekspresi Bcl-2 mempunyai disease-free survival yang lebih baik. Pada pasien KNF tidak berdiferensiasi stadium IV dengan imunoekspresi Bcl-2 yang negatif ditemukan pada disease-free survival yang lebih baik bila dibandingkan dengan pasien KNF tidak berdiferensiasi stadium III dengan imunoekspresi Bcl-2 yang positif. Secara keseluruhan pasien-pasien dengan massa tumor yang mempunyai imunoekspresi Bcl-2 cenderung memiliki waktu 5 tahun survival rate yang lebih buruk 4.

**KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi yang tidak signifikan antara jenis kelamin dengan ekspresi Bcl-2 pada karsinoma nasofaring WHO III.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Adham, M., Kurniawan AN, Roezin A. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chinese journal of cancer*. 2012;31(4), pp.185–96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313595>.
2. Barnes L. et all, editors Pathology and Genetic of Tumours of Head and Neck Tumours WHO Classification of Tumours, IARC Press; 2005;82- 97. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429504011148>
3. Chang, E.T. & Adami, H.-O. The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2006;15(10), pp.1765–1777. Available at: [htp://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-06-0353](http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-06-0353).
4. Chen, M.-K., Yang, S.-F., Lai, J.-C., Yeh, K.-T., Yang, J.-S., Chen, L.-S., & Chen, H.-C. Expression of bcl-2 correlates with poor prognosis and modulates migration of nasopharyngeal carcinoma cells. *Clinica Chimica Acta*. 2010;*411*(5–6), 400–405. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.12.010>
5. Siddiqui, W.A., Ahad, A. & Ahsan, H. The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis: an update. *Archives of Toxicology*. 2015;89(3), pp.289–317. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00204-014-1448-7>.
6. Tulalamba, W. & Janvilisri, T. Nasopharyngeal Carcinoma Signaling Pathway: An Update on Molecular Biomarkers. *International Journal of Cell Biology*.2012;pp.1–10. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/ijcb/2012/594681/>.
7. Youle, R.J. & Strasser, A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2008;9(1), pp.47–59. Available at: <http://www.nature.com.gate1.inist.fr/nrm/journal/v9/n1/full/nrm2308.html\nhttp://www.nature.com.gate1.inist.fr/nrm/journal/v9/n1/pdf/nrm2308.pdf>.
8. Johnson, J.T. & Rosen, C.A.*Bailey’s Head and Neck Surgery - Otolaryngology* 5th ed., Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 2014;
9. Contu, P.C., Contu, S.S. & Moreira, L.F. Bcl-2 expression in rectal cancer. Arquivos de Gastroenterologia.2006;43(4), pp.284–287. Available at: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032006000400008&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.