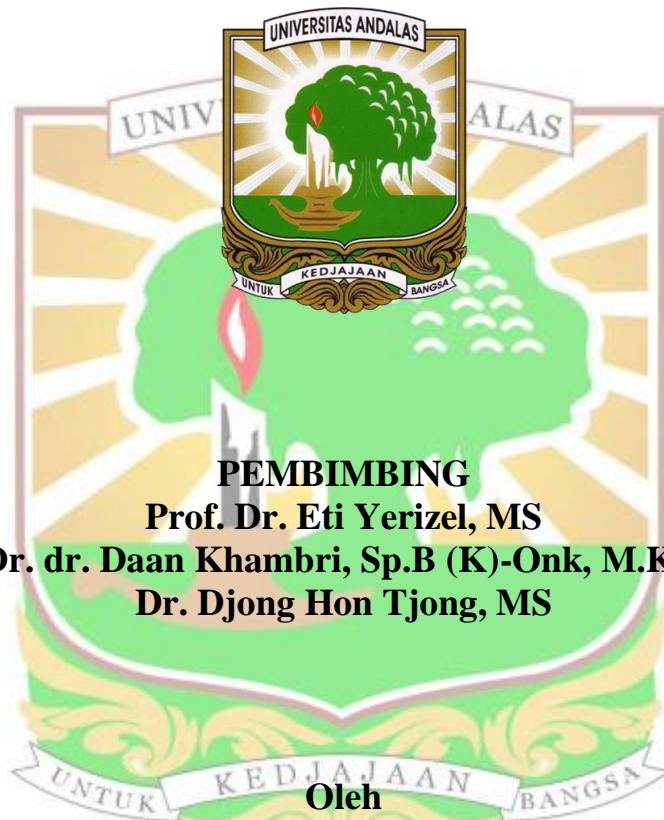


DISERTASI

**HUBUNGAN DNA VIRUS EPSTEIN-BARR, ALEL HLA-DRB1
DAN POLIMORFISME GEN CYP2E1 DENGAN KEJADIAN
KARSINOMA NASOFARING PADA
ETNIK MINANGKABAU**



PEMBIMBING
Prof. Dr. Eti Yerizel, MS
Dr. dr. Daan Khambri, Sp.B (K)-Onk, M.Kes
Dr. Djong Hon Tjong, MS

Oleh

SUKRI RAHMAN
NIM. 1530312036

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2019

ABSTRAK

HUBUNGAN DNA VIRUS EPSTEIN-BARR, ALEL HLA-DRB1 DAN POLIMORFISME GEN CYP2E1 DENGAN KEJADIAN KARSINOMA NASOFARING PADA ETNIK MINANGKABAU

Sukri Rahman

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang memiliki pola distribusi yang unik baik berdasarkan geografis maupun kelompok etnik. Penyebab pasti KNF sampai saat ini belum diketahui secara pasti, namun diduga merupakan interaksi dari multi faktor. Infeksi virus Epstein-Barr (EBV) berinteraksi dengan kerentanan genetik dan faktor lingkungan merupakan faktor etiologi utama. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan DNA EBV, alel HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*11 dan polimorfisme gen CYP2E1 (rs2031920) dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau.

Subjek penelitian adalah pasien baru KNF etnik minangkabau, sedangkan sebagai kontrol penelitian adalah orang sehat yang juga etnik Minangkabau. Sebanyak 23 kasus KNF dan 23 kontrol yang dicocokkan jenis kelamin dan umur ± 3 tahun. Persetujuan diminta sebelum disertakan dalam penelitian. Untuk pemeriksaan dilakukan pengambilan sampel darah. Load DNA EBV dihitung dengan pemeriksaan real-time quantitative PCR, alel HLA-DRB1 diperiksa dengan PCR sequence specific primers dan untuk pemeriksaan polimorfisme gen CYP2E1 dilakukan PCR sekuensing.

Sebanyak 15 laki-laki dan 8 perempuan (rasio 1,87:1) dengan usia rata-rata $46,6 \pm 12,89$ tahun ikut dalam penelitian. Sebagian besar kasus KNF (91,3%) adalah stadium lanjut (stadium III dan IV), dengan tipe patologi karsinoma tidak berdiferensiasi merupakan kelompok terbanyak (69,6%). Hasil pemeriksaan load DNA EBV didapatkan hasil yang sangat variatif. pada kelompok kasus KNF, 65,2% memiliki load DNA EBV > 50.000 copy number/ml, sementara pada kontrol hanya 34,8%, secara statistik terdapat hubungan antara DNA EBV dengan kejadian KNF. Frekuensi alel HLA-DRB1*03 lebih tinggi pada kontrol (26,1%) dibandingkan dengan kasus KNF (4,3%), namun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,05$). Di sisi lain, frekuensi alel HLA-DRB1*11 ditemukan lebih tinggi pada kelompok kontrol (43,5%) dibandingkan dengan kelompok KNF (4,3%), hubungan ini secara statistik bermakna ($p < 0,05$). Polimorfisme gen CYP2E1 rs2031920 dalam bentuk mutan heterozigot (CT) ditemukan baik pada kelompok kasus KNF maupun pada kontrol, namun tidak terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen CYP2E1 (rs2031920) dengan kejadian KNF ($p > 0,05$).

Penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat hubungan DNA virus Epstein-Barr dan alel HLA-DRB1*11 dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau. Sementara alel HLA-DRB1*03 dan polimorfisme gen CYP2E1 (rs2031920) tidak berhubungan dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau.

Kata Kunci: DNA EBV, alel HLA-DRB1, polimorfisme CYP2E1, Karsinoma Nasofaring, Minangkabau.

ABSTRACT

ASSOCIATION OF EPSTEIN-BARR VIRUS DNA, HLA-DRB1 ALLELE AND CYP2E1 GENE POLYMORPHISM WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA IN THE MINANGKABAU ETHNIC GROUP

Sukri Rahman

*Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a cancer that has a unique distribution pattern both geographically and ethnically. The exact etiology of nasopharyngeal cancer is unknown, but it is thought to be a multi-factorial interaction. Epstein-Barr virus (EBV) infection interacts with genetic susceptibility, and environmental factors are the main etiological factors. The aim of this study was to analyze the association of EBV DNA, HLA-DRB1*03 allele, HLA-DRB1*11 allele and CYP2E1 gene polymorphism (rs2031920) with nasopharyngeal carcinoma in the Minangkabau ethnic group.*

The subjects of this study were Minangkabau patients with newly diagnosed NPC, while the controls were healthy people who were also Minangkabau. A total of 23 cases of NPC and 23 sex and aged-matched ± 3 years controls participated in this study. Informed consent was obtained and blood samples were taken. EBV DNA copy number quantification by real-time polymerase chain reaction (qPCR) of blood specimens, HLA-DRB1 typing by PCR-sequence specific primers and CYP2E1 polymorphisms identification by PCR sequencing.

*A total of 15 men and 8 women (ratio 1.87: 1) with an average age of 46.6 \pm 12.89 years were included in the study. Most cases of NPC (91.3%) were advanced stage (stage III and IV), with undifferentiated is the most common subtype (69.6%). The EBV DNA loads were varied. In the NPC group, 65.2% of the samples had EBV DNA load \geq 50,000 copies/ml, while in controls only 34.8% of the sample had EBV DNA load \geq 50,000 copies/ml, statistically there is a association between EBV DNA and NPC. The frequency of HLA-DRB1*03 allele was higher in controls (26.1%) compared to NPC group (4.3%), but is not statistically significant ($p > 0.05$). On the other hand, the HLA-DRB1*11 allele frequency was found to be higher in the control group (43.5%) compared to the NPC group (4.3%), statistically significant ($p < 0.05$). CYP2E1 rs2031920 gene polymorphism in mutant heterozygotes (CT) form was found in both the NPC group and in the control group, but it was not statistically significant ($p > 0.05$)*

*This study concluded that there was association between Epstein-Barr virus DNA and HLA-DRB1*11 allele with the incidence of nasopharyngeal carcinoma in the Minangkabau ethnic group. While the HLA-DRB1*03 allele and CYP2E1 gene polymorphism (rs2031920) were not associated with NPC in the Minangkabau ethnic group.*

Keywords: *EBV DNA, HLA-DRB1 allele, CYP2E1 polymorphism, Nasopharyngeal carcinoma, Minangkabau.*