

**KORELASI EKSPRESI *CYCLOOXYGENASE-2*  
DENGAN SUBTIPE KARSINOMA NASOFARING**

**TESIS**

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian  
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi  
Program Pendidikan Dokter Spesialis-I  
Bagian Patologi Anatomi**



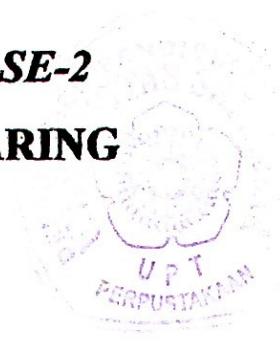
**Oleh  
Nevita Dewi  
NIM: 04072006001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG  
2011**

T  
616.990 7

Nov  
K

**KORELASI EKSPRESI *CYCLOOXYGENASE-2*  
DENGAN SUBTIPE KARSINOMA NASOFARING**



**TESIS**

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian  
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi  
Program Pendidikan Dokter Spesialis-I  
Bagian Patologi Anatomi**



**Oleh  
Novita Dewi  
NIM: 04072006001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
RSUP Dr.MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG  
2011**

## LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN

Nama : dr. Novita Dewi  
Bagian : Patologi Anatomik  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang  
NIM : 04072006001  
Judul Tesis : **KORELASI EKSPRESI *CYCLOOXIGENASE-2* DENGAN  
SUBTIPE KARSINOMA NASOFARING**


Palembang, 29 Oktober 2011

Disetujui oleh :

Tanda Tangan

Pembimbing I

dr. Mezfi Unita, SpPA (K)  
NIP. 19491224 197602 2 001

  
.....

Pembimbing II

dr. Jusuf Fantoni, SpPA (K), MSc. Path.  
NIP. 19480210 197710 1 001

  
.....

Pembimbing III


Dr. dr. Mgs. H. Irsan Saleh, M. Biomed.  
NIP. 19660929 199601 1 001

  
.....

Diketahui,

Ketua Bagian  
Patologi Anatomi FK Unsri/RSMH

Ketua Program Studi  
Patologi Anatomi FK Unsri/RSMH,

  
dr. Heni Maulani, SpPA (K)  
NIP.19590914 198601 2 001  
dr. Mezfi Unita, SpPA (K)  
NIP. 19491224 197602 2 001

## ABSTRAK

**Latar belakang.** Karsinoma nasofaring (KNF) adalah tumor ganas yang cenderung di diagnosa pada stadium lanjut, sehingga angka survival rendah dan prognosis penderita buruk. Cyclooxygenase-2 merupakan suatu enzim yang diinduksi selama peradangan dan neoplastik dan terekspresi pada berbagai tumor. Penelitian ini dilakukan untuk melihat ekspresi *cyclooxygenase-2* pada karsinoma nasofaring serta menilai korelasi ekspresi *cyclooxygenase-2* dengan sub tipe karsinoma nasofaring

**Bahan dan cara kerja.** Penelitian ini merupakan studi obsevasional analisis korelatif dalam bentuk serial kasus dengan 30 sampel arsip preparat karsinoma nasofaring terdiri dari 21 kasus karsinoma nasofaring tidak berkeratin tidak berdiferensiasi dan 9 kasus karsinoma nasofaring tidak berkeratin berdiferensiasi di Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dalam periode waktu Juni 2010 - Juni 2011. Semua preparat dilakukan pulasan imunohistokimia *cyclooxygenase-2* dan dihitung tingkat ekspresinya, dianalisis dengan uji korelasi non parametrik Spearman

**Hasil.** Dari 30 kasus karsinoma nasofaring diperoleh positifitas *cyclooxygenase-2* adalah 63,3% dan positifitas ke-2 sub tipe adalah 43,3% karsinoma nasofaring tidak berkeratin tidak berdiferensiasi dan 20% karsinoma nasofaring tidak berkeratin berdiferensiasi. Uji korelasi Spearman menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi *cyclooxygenase-2* dan sub tipe karsinoma nasofaring ( $p>0,05$ ).

**Kesimpulan.** Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi *cyclooxygenase-2* dan sub tipe karsinoma nasofaring.

**Kata kunci:** korelasi, karsinoma nasofaring, *cyclooxygenase-2*



## ABSTRACT

**Background** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant tumor that tends to be diagnosed at an advanced stage, so they have low survival rate and poor prognosis. Cyclooxygenase-2 is an enzyme that is induced during inflammation and neoplastic and expressed in various tumors. The aim of this study is to evaluate the expression of cyclooxygenase-2 in nasopharyngeal carcinoma and to assess the correlation of expression of cyclooxygenase-2 with nasopharyngeal carcinoma subtype

**Material and Method.** This research an observational correlative analysis study in the form of serial cases with 30 samples of nasopharyngeal carcinoma preparations consisted of 21 cases of non keratinizing undifferentiated nasopharyngeal carcinoma and 9 cases of non keratinizing differentiated nasopharyngeal carcinoma at Anatomic Pathology of Dr. Mohammad Hoesin General Hospital in Palembang on June 2010-June 2011. Cyclooxygenase-2 immunohistochemical stains were performed and the correlation between expression of cyclooxygenase-2 were assesses and analyzed by non-parametric Spearman correlation test.

**Result** Thirty cases of nasopharyngeal carcinoma obtained positifity cyclooxygenase-2 is 63.3% and positifity both subtypes of nasopharyngeal carcinoma was 43.3% are non keratinizing undifferentiated nasopharyngeal carcinoma and 20% is differentiated. Spearman correlation test showed no significant correlation between expression of cyclooxygenase-2 and subtypes of nasopharyngeal carcinoma ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** In this study we can conclude that there was no significant correlation between expression of cyclooxygenase-2 and subtypes of nasopharyngeal carcinoma

**Key words :** correlation, nasopharyngeal carcinoma, cyclooxygenase-2

## PRAKATA

### **Bismillahirrohmaannirrohiim**

Alhamdulillah Robbil 'alamin. Puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat, karunia dan atas kekuatan Nya, sehingga hamba dapat menyelesaikan penulisan tesis ini sebagai tahap akhir dari program pendidikan dokter spesialis dalam bidang Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Berkat dukungan dan bimbingan dari berbagai pihak akhirnya penulisan tesis ini dapat diselesaikan. Untuk itu perkenankanlah penulis menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan setingginya kepada:

Kepada Rektor Universitas Sriwijaya Palembang yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di Departemen ilmu Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Terimakasih penulis ucapkan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya beserta staf yang telah mengizinkan penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Anatomik di Fakultas Kedokteran yang dicintai ini.

Kepada Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Universitas Sriwijaya Palembang, penulis ucapkan terima kasih karena juga telah memberikan kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Anatomik di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Tak lupa pula penulis ucapkan terimakasih kepada Direksi dan staf pimpinan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan fasilitas dan kemudahan selama penulis menjalani pendidikan.

Ucapan terima kasih tak terhingga penulis sampaikan untuk seluruh guru dan para konsulen muda bagian Patologi Anatomik atas bimbingan, nasehat, perhatian dan dorongan semangat yang diberikan selama penulis menjalani masa pendidikan di bagian Patologi Anatomik.

Kepada dr. Heni Maulani, SpPA(K) selaku kepala Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin, penulis mengucapkan terimakasih yang tak terhingga yang telah memberikan kesempatan, bimbingan dan arahan selama penulis menjalani pendidikan.

Secara khusus atas kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih yang tak terhingga kepada dr. Mezfi Unita, SpPA(K), selaku Ketua Program Studi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, juga selaku Pembimbing I yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian ini serta bimbingan, ilmu dan pengetahuan patologi anatomi serta perhatian dan nasehat selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada dr. Jusuf Fantoni, SpPA(K), MSc.Path. sebagai pembimbing II pada penelitian ini, penulis mengucapkan terimakasih tak terhingga atas bimbingannya baik dalam kegiatan pendidikan sehari-hari, yang banyak memberi masukan, ide dan kritikan yang membangun terhadap penyelesaian penulisan tesis ini.

Kepada Dr. dr. Mgs. H. Irsan Saleh, M.Biomed, sebagai pembimbing metodologi, terimakasih atas bimbingan yang berguna bagi penyelesaian dan

penyempurnaan tesis ini dan juga kepada dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.MedSc yang telah berkenan meluangkan waktunya bagi penulis untuk berkonsultasi dan memberi masukan-masukan untuk kesempurnaan tesis ini.

Kepada dr. Henny Sulastri, SpPA(K) sebagai sekretaris pendidikan PPDS I ilmu Patologi Anatomi FK Unsri, penulis mengucapkan terimakasih yang tak terhingga atas bimbingan, ilmu dan pengetahuan patologi anatomi selama menjalani pendidikan yang bermanfaat bagi penulis.

Kepada dr. H. Zulkarnain Musa, SpPA, sebagai kepala Instalansi Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, penulis mengucapkan terimakasih tak terhingga atas bimbingan dan kiat-kiat manajemen pengembangan Laboratorium Patologi Anatomi yang dapat bermanfaat bagi penulis didaerah nanti.

Terimakasih tak terhingga kepada dr. Rasjid HS, SpPA atas bimbingan dan mengajari kami dengan semangat mengajar yang tinggi mulai dari tahun pertama saya menjalani pendidikan dibagian Patologi Anatomi sampai saat ini, terutama mengenai ilmu-ilmu dasar patologi anatomi.

Kepada dr. Fifie Julianita, SpPA, penulis mengucapkan terimakasih tak terhingga yang telah memberikan bimbingan, ilmu dan pengetahuan patologi anatomi selama menjalani pendidikan yang bermanfaat bagi penulis.

Tak lupa penulis sampaikan terimakasih tak terhingga kepada dr. Krisna Murti, MBiotech, SpPA, atas bimbingan dan memotivasi untuk membuka wawasan terhadap perkembangan ilmu dan teknologi di bidang Patologi Anatomi.



Terimakasih tak terhingga kepada dr. T.B Aulia, SpPA atas bimbingannya ilmu dan pengetahuan patologi anatomi selama menjalani pendidikan.

Terimakasih tak terhingga penulis sampaikan kepada dr. Ika Kartika, SpPA, dr. Aida Farida, SpPA, dr. Nursanti Apriyani, SpPA, dr. Kartika Sari, SpPA, dr. Novi Triana, SpPA, dr. Wresnindyatsih, SpPA dan dr. Aspitriani SpPA menjadi tempat bertanya selama saya mengikuti pendidikan di patologi Anatomi khususnya dalam hal diagnosis.

Kepada dr. Suly Auline Rusminan, dr. Elda Rusnita dan dr. Winta mayanti, selaku teman seangkatan yang sama-sama berjuang menyelesaikan tugas akhir serta dr. Mona Oktarina dan dr. Citra Dewi yang membantu pengeditan penulisan ini dan seluruh teman sejawat peserta didik PPDS I Patologi Anatomi yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, saya sangat berterimakasih telah membantu saya selama menjalani dan sampai menyelesaikan pendidikan ini.

Khususnya kepada semua karyawan dan tehniisi di Patologi Anatomi yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, terimakasih banyak telah membantu dan memberi semangat pada saya dalam melakukan dan menyelesaikan penelitian ini.

Kepada kedua orangtua tercinta ibunda dan ayahanda serta ibu mertua, tak ada kata yang dapat penulis ucapkan untuk mengungkapkan terimakasih tak terhingga atas segala do'a dan pengorbanan mereka selama ini dan tak henti-hentinya memberikan dorongan dan motivasi terhadap penulis.

Orang yang pemberi semangat dibalik ini semua suami tercinta Hendri yang sangat memahami dan terus memotivasi tiada henti agar penulis selalu bersemangat dalam menjalani dan menyelesaikan pendidikan ini.

Ucapan terimakasih ini tidak sebanding dengan segala apa yang telah diberikan, oleh instansi, guru-guru, teman sejawat dan keluarga untuk kelangsungan pendidikan penulis. Namun hanya untaian kata ucapan terimakasih inilah yang mampu penulis tuangkan dalam karya tulis ini. Semoga Allah Subhannahu wa Ta'ala memberikan pahala yang setimpal atas semua budi baik yang telah diberikan kepada penulis dan semoga karya tulis ini berguna bagi semua. Amin.

Palembang, Oktober 2011

Wassalam,

Penulis.

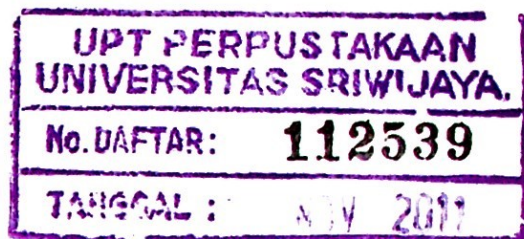
*Kata-kata Bijak :*

*“Kekuatan tidak datang dari kemenangan. Perjuanganlah yang membangun kekuatan. Jika kita terus berjuang melewati kesulitan dan memutuskan untuk tidak pernah menyerah, maka itulah yang disebut kekuatan”*

*Ditulis sebagai dedikasi kepada*

*Departemen Patologi Anatomi,  
teman sejawat, guru, orang tua dan  
suami.*

## DAFTAR ISI



HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN IDENTITAS DAN PENGESAHAN PENELITIAN .....	ii
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT.....	iv
PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR BAGAN.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latarbelakang Permasalahan.....	2
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Hipotesis Penelitian.....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.4.1 Tujuan Umum.....	4
1.4.2 Tujuan Khusus.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Nasofaring.....	5
2.1.1 Anatomi dan Histologi Nasofaring.....	5
2.2 Karsinoma Nasofaring.....	6
2.2.1 Terminologi.....	6
2.2.2 Klasifikasi Karsinoma Nasofaring.....	6
2.2.3 Stadium Klinik.....	7
2.2.4 Etiologi.....	8
2.2.4.1 Virus Epstein barr.....	8
2.2.4.2 Faktor Genetik.....	9
2.2.4.3 Faktor Lingkungan.....	9
2.2.5 Histopatologi.....	10
2.2.5.1 Karsinoma Sel Skuamous Berkeratin.....	10
2.2.5.2 Karsinoma Tidak Berkeratin.....	11
2.2.5.3 Karsinoma Sel Skuamous Basaloid.....	13
2.2.6 Patogenesis Karsinoma Nasofaring.....	14
2.2.7 Hubungan EBV dengan <i>Cyclooxygenase-2</i> .....	17
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	19
BAB IV METODE PENELITIAN.....	21
4.1 Rancangan Penelitian.....	21
4.1.1 Jenis Rancangan Penelitian.....	21
4.1.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	21

4.2 Populasi dan Sampel.....	21
4.3 Kriteria Penerimaan dan Penolakan.....	22
4.3.1 Kriteria Penerimaan.....	22
4.3.2 Kriteria Penolakan.....	22
4.4 Definisi Operasional.....	22
4.5 Peralatan dan Bahan yang digunakan pada pemeriksaan.....	
Histopatologi dan Immunohistokimia.....	23
4.5.1 Peralatan pemerosesan dan pemulasan jaringan.....	24
4.5.2 Peralatan pemulasan Immunohistokimia.....	24
4.5.3 Antibodi Primer.....	25
4.5.4 Mikroskop.....	25
4.6 Cara Kerja.....	26
4.6.1 Proses pulasan Immunohistokimia dengan teknik Imunoperoksidase.....	26
4.6.2 Penilaian hasil Immunohistokimia.....	28
4.7 Alur Penelitian.....	30
4.8 Analisis Data.....	31
4.9 Personalia Penelitian.....	31
<b>BAB V JUSTIFIKASI ETIK.....</b>	<b>32</b>
5.1 Rangkuman Karakteristik.....	32
5.2 Prosedur Pelaksanaan Etik.....	33
5.3 Analisis Kelayakan.....	33
5.4 Simpulan.....	33

BAB VI HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	34
6.1 Karakteristik Umum Penderita .....	34
6.1.1 Umur Penderita.....	34
6.1.2 Jenis Kelamin.....	35
6.1.3 Klasifikasi Histopatologi.....	36
6.2 Ekspresi <i>Cyclooxygenase-2</i> pada Subtipe Karsinoma Nasofaring.....	37
6.3 Korelasi Ekspresi <i>Cyclooxygenase-2</i> (nilai imunoreaktivitas) dengan Subtipe Karsinoma Nasofaring.....	40
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN .....	41
7.1 Simpulan .....	42
7.2 Saran .....	43
DAFTAR PUSTAKA .....	44

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Klasifikasi Stadium klinis berdasarkan TNM .....	7
Tabel 2. Distribusi karsinoma nasofaring berdasarkan kelompok umur.....	35
Tabel 3. Distribusi karsinoma nasofaring menurut jenis kelamin.....	36
Tabel 4. Distribusi karsinoma nasofaring berdasarkan klasifikasi histopatologi.....	36
Tabel 5. Distribusi dan persentase dari perluasan dan intensitas <i>cyclooxygenase-2</i> pada sub tipe karsinoma nasofaring.....	38
Tabel 6. Skor imunoreaktivitas <i>cyclooxygenase-2</i> pada sub tipe karsinoma nasofaring.....	39
Tabel 7. Positifitas <i>cyclooxygenase-2</i> pada sub tipe karsinoma nasofaring.....	39
Tabel 8. Analisis korelasi ekspresi <i>cyclooxygenase-2</i> (nilai imunoreaktivitas) pada KNF tidak berkeratin berdiferensiasi dan KNF tidak berkeratin tidak berdiferensiasi.....	41



## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 1 Gambaran Anatomi Nasofaring.....	5
Gambar 2 Karsinoma nasofaring jenis sel skuamosa berkeratin.....	11
Gambar 3 Karsinoma nasofaring tidak berkeratin jenis tidak berdiferensiasi..	12
Gambar 4 Karsinoma nasofaring tidak berkeratin jenis berdiferensiasi.....	12
Gambar 5 Basaloid skuamous sel karsinoma nasofaring.....	13
Gambar 6 Jaras LMP1 pada karsinoma nasofaring.....	16

## DAFTAR BAGAN

### Halaman

Bagan Konseptual.....	20
Bagan Alur Penelitian.....	30

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1. Surat izin menggunakan arsip blok dan preparat.....	47
Lampiran 2. Sertifikat kelayakan etik.....	48
Lampiran 3. Klasifikasi histologi karsinoma nasofaring menurut WHO....	49
Lampiran 4. Data induk hasil pulasan imunohistokimia.....	50
Lampiran 5. Gambar mikroskopis pulasan imunohistokimia COX-2	52
Lampiran 6. Daftar Riwayat Hidup	54

## DAFTAR SINGKATAN

KNF	=	Karsinoma Nasofaring
EBV	=	Epstein-barr virus
COX-2	=	Cyclooxygenase-2
LMP1	=	Latent Membrane Protein
VEGF	=	Vascular Endothelial Growth Factor
HLA	=	Human Leukosit Antigen
TNF	=	Tumor Necrosis Factor
TRAF	=	Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Factors
TRADD	=	Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Death Domain Protein
ICAM-1	=	Intercellular Adhesion Molecular-1
IL-6	=	Interleukin-6
NF $\kappa$ B	=	Nuclear Factor kappa B
JNK	=	c- Jun N terminal Kinase
AP-1	=	Activator Protein-1
MAPK	=	Mitogen Activated Protein Kinase
JAK	=	Janus Kinase
STAT	=	Signal Transducer and Activator of Transcription
CTAR1	=	C-Terminal Activating Region 1
CTAR2	=	C-Terminal Activating Region 2
CTAR3	=	C-Terminal Activating Region 3

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Permasalahan

Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas regio kepala dan leher yang terbanyak ditemukan pada ras mongoloid di Asia dan China Selatan dengan insiden berkisar antara 15-50% petahun (Chan et al 2002).<sup>1,2</sup> Pada tahun 2000 secara global dijumpai sekitar 65.000 kasus baru dan sebanyak 38.000 kasus kematian di seluruh dunia.<sup>3,4,5,6</sup>

Di Indonesia karsinoma nasofaring merupakan penyebab utama kematian, insidennya relatif tinggi pada laki-laki sebanyak 5,7 dan 1,9 wanita per 100.000 dibandingkan dengan insiden di seluruh dunia yaitu 1,9 pria dan 0,8 pada wanita.<sup>6</sup> Data registrasi kanker IAPI tahun 2006 menunjukkan bahwa kanker nasofaring menempati urutan pertama dari semua tumor ganas primer pada laki-laki sebanyak 687 kasus dan urutan ke-8 pada perempuan sebanyak 306 kasus.<sup>7</sup> Kelompok yang berisiko tinggi adalah kelompok usia diatas 30 tahun dengan puncaknya pada usia 40-60 tahun dan sebagian kecil pada masa kanak-kanak.<sup>2,3</sup>

Kasus karsinoma nasofaring di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang berdasarkan arsip catatan rekam medik di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi tahun 2008 sampai 2010 menunjukkan adanya peningkatan menjadi 40 kasus per tahun dari kasus sebelumnya 25 kasus per tahun.



Karsinoma nasofaring tidak berkeratin jenis yang tidak berdiferensiasi merupakan jenis terbanyak mencapai 78%, diikuti karsinoma nasofaring tidak berkeratin berdiferensiasi 17% dan karsinoma nasofaring berkeratin jenis sel skuamous berkeratin 5%. Subtipe histologi diatas sesuai dengan penyebaran di daerah endemik dimana jenis yang tidak terdiferensiasi merupakan tipe histologik utama dan sisanya jenis berdiferensiasi dan sel skuamous berkeratin.<sup>8</sup>

Penanganan karsinoma nasofaring sampai saat ini masih merupakan suatu problema karena kesulitan diagnosis dini dan relaps setelah pengobatan konvensional. sehingga sebagian besar penyakit secara lokal berlanjut dan metastasis.<sup>9</sup>

Kemajuan dalam bidang ilmu biologi molekuler telah menghasilkan pemahaman yang lebih baik terhadap marker biologi yang mungkin akan mempunyai nilai prognostik dan prediktif untuk penderita karsinoma nasofaring. Enzim *cyclooxygenase-2* merupakan suatu sintesis prostaglandin yang terinduksi selama peradangan dan proses neoplasma. *Cyclooxygenase-2* terekspresi pada berbagai macam tumor dan turut serta dalam karsinogenesis, termasuk peran dalam angiogenesis dan supresi serta apoptosis.<sup>10,11</sup>

Ekspresi atau overekspresi *cyclooxygenase-2* (COX-2) telah dievaluasi pada karsinoma nasofaring dan ekspresinya sering terlihat pada perkembangan epitel nasofaring dari normal ke displastik dan ke karsinoma juga berbagai subtipe karsinoma nasofaring, dan telah dipublikasi pada penelitian sebelumnya, menurut Tan dan Putti perbedaan proporsi pada masing-masing subtipe dengan ekspresi *cyclooxygenase-2* signifikansinya kecil ( $p=0,058$ )<sup>10</sup> sementara menurut Bai dan Tang,

hubungan ekspresi *cyclooxygenase-2* dengan klasifikasi patologi karsinoma nasofaring tidak signifikan ( $P>0,05$ ) tapi ekspresinya sangat signifikan pada yang telah metastasis pada kelenjar getahbening leher ( $p<0,05$ )<sup>12</sup> dan Tan menunjukkan hubungan ekspresi *cyclooxygenase-2* dan prognosis buruk pada karsinoma nasofaring jenis tidak berdiferensiasi.<sup>13</sup>

Berdasarkan perbedaan hasil dari penelitian sebelumnya maka tertarik untuk mengidentifikasi ekspresi *cyclooxygenase-2* pada subtipe karsinoma nasofaring dan ditujukan untuk target pengobatan penderita karsinoma nasofaring. Baru-baru ini, inhibitor *cyclooxygenase-2* telah terbukti menurunkan pertumbuhan dini sel karsinoma nasofaring dengan menghambat tiga jenis sel tumor nasofaring yaitu CNE1, CNE 2 dan SUNE<sup>9,14</sup>

Penelitian yang akan dilakukan untuk mengidentifikasi ekspresi *cyclooxygenase -2* pada penderita karsinoma nasofaring dan seberapa besar hubungan ekspresinya dengan berbagai tipe karsinoma nasofaring, sebagaimana perannya yang ditujukan untuk target pengobatan pada karsinoma nasofaring. Sejauh ini belum ada penelitian dan data tentang hal ini di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bertitik tolak dari uraian latar belakang, rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah ada korelasi tingkat ekspresi COX-2 pada karsinoma nasofaring

### 1.3 Hipotesis Penelitian

$H_0$  = Tidak ada korelasi tingkat ekspresi *cyclooxygenase-2* dengan subtipe KNF

$H_1$  = Terdapat korelasi tingkat ekspresi *cyclooxygenase-2* dengan subtipe KNF.

### 1.4 Tujuan Penelitian

#### 1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi tingkat ekspresi *cyclooxygenase-2* dengan karsinoma nasofaring.

#### 1.4.2 Tujuan khusus

1. Mengidentifikasi berbagai subtipe histopatologi karsinoma nasofaring.
2. Mengidentifikasi tingkat ekspresi *cyclooxygenase-2* pada berbagai subtipe histopatologi karsinoma nasofaring
3. Menilai korelasi imunoreaktivitas antara tingkat ekspresi *cyclooxygenase-2* dengan berbagai subtipe karsinoma nasofaring.

### 1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu prognosis penderita karsinoma nasofaring sehingga tingkat ekspresi *cyclooxygenase-2* dapat digunakan sebagai acuan tambahan untuk manajemen target terapi penderita karsinoma nasofaring, khususnya di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.



## Daftar Kepustakaan

1. Chan ATC, Teo PML, Jhonson PJ. Review nasopharyngeal carcinoma. *Annals of Oncology* . 2002;(13):1007-1015
2. Zeng MS, Zeng YX. Pathogenesis and etiology of nasopharyngeal carcinoma. In: *Nasopharyngeal Cancer*. Medical Radiology. Springer.2010:p9-25
3. Chan JKC, Bray F, McCarron P, Foo W, Lee AWM, Yip T, Kuo TT et al. *Nasopharyngeal carcinoma*. In:Leon B, John WE, Peter R, David S,editors, WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics Head and Neck Tumours. Lyon, France: IARC Press.2005: p83-97
4. Stewart BW, Kleihus P, Editors. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press. 2003
5. Armand JP, Bernier J, Bossi P. Cancer of Nasopharinx. *START Oncology in Europe*. 2004. Available at: <file:///E:/Cancer%20of%20nasopharynx.htm#> (Accessed: Des 20,2010)
6. Renske F, Maarten AW, Beni S, Sofia MH, Bing T. Knowledge of general practitioners about nasopharyngeal cancer at the puskesmas in Yogyakarta, Indonesia. *BMC medical education* 2010 november; 10(81);1-6. Available from <http://www.biomedcentral.com/> (Accessed: Jan 19,2011)
7. Direktorat Jendral Pelayanan Medik Departemen Keseshatan RI, Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia, Yayasan Kanker Indonesia. *Kanker di Indonesia Tahun 2006 data histopatologik*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2006.
8. Ou SHI, Zell JA, Culver AH. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in the United States: improved survival of Chinese patients within the keratinizing squamous cell carcinoma histology. *Annals of Oncology* 2007;18: 29–35
9. Soo RA,Wu J, Aggarwal A, Tao Q, Hsieh W, Putti T, et al. Celecoxib reduces microvessel density in patients treated with nasopharyngeal carcinoma and induces changes in gene expression. *Annals of Oncology* 2006;17:1625-1630
10. Tan KB, Putti TC. Cyclooxygenase 2 expression in nasopharyngeal carcinoma: immunohistochemical finding and potential implication. *J Clin Pathol* 2005;58:535–538
11. Soo R, Putti T, Tao Q, Goh BC, Lee KH, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in nasopharyngeal carcinoma and association with epidermal growth factor receptor expression. *Arch otolaryngol head neck surg* 2005;131:147-152

12. Bai W, Tang J. The expression and relationship of cyclooxygenase-2 and latent membrane protein-1 in nasopharyngeal carcinoma. *Journal of clinical otorhinolaryngology head and neck surgery*: 2009 feb;23(3):105-108
13. Tan LKS, Loh WS, editors. Cyclooxygenase-2 over-expression found in nasopharyngeal carcinoma. Proceeding of the 106<sup>th</sup> annual meeting of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation; 2002 September; San Diego, CA; 2002
14. Chen PY, Long QC. Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors on biological traits of nasopharyngeal carcinoma cells. *Acta Pharmacol Sin*:2004;25(7):943-949
15. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists*. 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins 2007: p440
16. Rossai. Nasopharyngeal carcinoma. In: Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA: Mosby.2004: 7(1): 306-308
17. Margaret B, Gensler. Nasopharyngeal Carcinoma. In: *Silverberg's principles and practices of surgical pathology and cytopathology* 4<sup>th</sup> ed. : 793-794.
18. Regauer S. Nasopharynx and Waldeyer's ring. In: *Pathology of the head and neck*. Cardesa A, Slootweg PJ.ed. Springer. 2006: p171-173
19. Mendenhall WM, Werning JW, Pfister DG. Nasopharynx. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer principles & practice of oncology*. 8<sup>th</sup> ed. Vol 1. Lippincott Williams & Wilkins.2008. p855-5
20. Xu JW, Ahmad A. Analysis significance anti-latent membrane protein-1 anti bodies in the sera of patient with EBV associated disease. *The American association of immunologist*; 2000;164:2815-2822
21. Niedobitek G. Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Pathol:Mol Pathol* 2000;53:248-254
22. Raab-Traub N Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol* 2002;12(6):431-441
23. Zeng YX, Jia WH. Familial nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002; 12(6):443-450

24. Shih-Hsin Wu L. Construction of evolutionary tree models for nasopharyngeal carcinoma using comparative genomic hybridization data. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;168(2):105–108
25. Tjia WM, Sham JS, Hu L, et al. Characterization of 3p, 5p, and 3q in two nasopharyngeal carcinoma cell lines, using region-specific multiplex fluorescence in situ hybridization probes. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;158(1):61–66
26. Zheng H, Li L, Hu D, Deng X, Cao Y. Role of Epstein-barr virus encoded latent membrane protein1 in the carcinogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Cellular & molecular immunology* 2007;4(3):185-196
27. Lo K, Huang PW, Lee CK. Genetic changes in nasopharyngeal carcinoma. *Chin Med J* 1997;110(7):548–549
28. Thomson LDR. Update on nasopharyngeal carcinoma. *Head and Neck Pathol* 2007; 1:81–86 (Accessed: May 5,2011)
29. Gullo C, Low WK, Teoh G. Association of Epstein–Barr virus with nasopharyngeal carcinoma and current status of development of cancer-derived cell lines. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37(9):769–777
30. Murono S, Inoue H, Tanabe T, Joab I, Yoshizaki T, Furukawa M, *et al.* Induction of cyclooxygenase-2 by Epstein-barr virus latent membrane protein 1 is involved in vascular endothelial growth factor production in nasopharyngeal carcinoma cell. *PNAS* 2001 June;98(12):6905-6910 (Accessed: Jan 11,2011)
31. Chou J, Lin YC, Kim J, et al. Nasopharyngeal carcinoma – review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. *Head Neck* 2008; 30(7):946–963
32. Kim K, Wu HG, Park SW, Kim SJ, Park CI. Expression of Cyclooxygenase (COX)2 as a prognostic factor in nasopharyngeal cancer. *Cancer Research and Treatment* 2004;36(3):187-191
33. Kaul R, Verma SC, Murakami M, Lan K, Choudhuri T, Robertson ES. Epstein-barr virus protein can upregulate cyclooxygenase-2 expression through association with the suppressor of metastasis Nm23-H1. *Journal of virology* 2006;80(3):1321–1331
34. Sobolewski C, Cerella C, Dicato M, Ghibelli L, Diederich M. The role of cyclooxygenase-2 in cell proliferation and cell death in human malignancies. *International Journal of Cell Biology* 2010:1-21