

Artikel Penelitian

Hubungan Alel Human Leukocyte Antigen A*11 dengan Kejadian Karsinoma Nasofaring pada Etnik Minangkabau di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Jenny Tri Yuspita Sari¹, Sukri Rahman¹, Al Hafiz¹, Eti Yerizel², Hafni Bachtiar²

1) Departemen THK-KL FK Unand/RSUP Dr.M. Djamil, Padang 2) Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

ABSTRAK

Latar Belakang : Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan sel skuamosa nasofaring yang etiologi dan epidemiologinya dipengaruhi oleh etnik di dunia. Etiologi KNF bersifat multifaktorial yaitu interaksi antara infeksi virus Epstein-Barr (EBV), faktor lingkungan dan faktor genetik. Human Leukocyte Antigen (HLA) merupakan alel yang berperan penting dalam presentasi antigen virus yang menentukan dampak respon imun terhadap infeksi EBV. HLA bersifat polimorfisme dan sangat bervariasi pada etnik yang berbeda. Hal ini dapat dilihat dengan ditemukannya hubungan antara alel HLA dengan kejadian KNF. HLA-A*11 diduga berhubungan dengan insiden KNF yang rendah karena kemampuan alel tersebut memicu sistem imun dalam melawan virus. **Tujuan** : Mengetahui hubungan antara HLA-A*11 dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau di RSUP Dr. M. Djamil Padang. **Metode** : Penelitian analitik dengan menggunakan desain potong lintang (cross sectional), dilakukan terhadap 18 pasien KNF etnik Minangkabau dan 18 orang sehat etnik Minangkabau sebagai kontrol. Pada responden dilakukan pemeriksaan molekuler untuk melihat ekspresi HLA-A*11 dengan metode PCR-SSP (Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Primer). Data dianalisis secara statistik dengan program komputer dan dinyatakan bermakna jika $p < 0.05$. **Hasil** : Pada penelitian ini frekuensi HLA-A*11 ditemukan lebih banyak pada pasien kontrol (77,8%) dibandingkan dengan pasien KNF (66,7%), akan tetapi secara statistik tidak bermakna ($p > 0.05$) **Kesimpulan** : Tidak terdapat hubungan Alel HLA-A*11 dengan kejadian karsinoma nasofaring pada etnik Minangkabau.

Kata kunci : Karsinoma nasofaring, HLA, virus Epstein Barr, PCR-SSP

ABSTRACT

Background: Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a squamous cell malignancy which etiology and epidemiology are influenced by the ethnicity in the world. The etiology of NPC is multifactorial, caused by the interaction between Epstein-Barr virus infection (EBV), environmental and genetic factors. Human Leukocyte Antigen (HLA) is an allele that plays an important role in the presentation of viral antigens that determine the impact of the immune response on EBV infection. HLA has polymorphism character and varies in every ethnicities. This can be seen by finding the association between HLA alleles and the incidence of NPC. HLA-A*11 is thought to be associated with a low incidence of NPC due to the ability of these alleles to trigger the immune system against viruses. **Objective**: To determine the association between HLA-A*11 and the incidence of NPC in the Minangkabau ethnic group at Dr. M. Djamil General Hospital Padang. **Method**: An analytical cross sectional study was conducted on 18 Minangkabau ethnic NPC patients and 18 Minangkabau ethnic healthy people as control. In the respondents, molecular examinations were conducted to see HLA-A*11 expression using the PCR-SSP (Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Primer) method. Data were statistically analyzed with computer programs and were stated to be significant if $p < 0.05$. **Results**: In this study the frequency of HLA-A*11 allele was higher in control (77,8%) compared to NPC group (66,7%), but is not statistically significant ($p > 0.05$). **Conclusion**: There was no association between HLA-A*11 allele and the incidence of nasopharyngeal carcinoma in the Minangkabau ethnic group

Keyword : Nasopharyngeal carcinoma, HLA, Epstein Barr virus, PCR-SSP

Korespondensi

Jeeny Tri Yuspita Sari, THK-KL FK Unand Email: jenny.yuspitasari@gmail.com

Article Information

Received: August 1, 2022

Available online: December 24, 2023

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan pada sel epitel skuamosa nasofaring yang etiologi dan epidemiologinya dipengaruhi oleh etnis di dunia.^{1,2} KNF dapat ditemukan di seluruh negara dari lima benua dengan distribusi yang tidak seimbang.¹ Insiden terbanyak KNF adalah di daerah Cina selatan termasuk Hongkong, terutama di provinsi Guangdong.^{3,4} Insiden KNF di daerah Cina dan Asia Tenggara 10-50 kali lebih tinggi dibandingkan negara lainnya.⁶ Di kawasan Asia tenggara, lima negara dengan angka kejadian KNF yang tinggi yaitu Malaysia, Singapura, Indonesia, Vietnam, dan Brunei.⁷ Indonesia termasuk salah satu negara dengan prevalensi KNF yang cukup tinggi.⁸ Di RSUP Dr.M.Djamil Padang, KNF termasuk keganasan yang banyak ditemukan. Pada tahun 2006-2008 di Sumatera Barat berdasarkan data Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas didapatkan 45 kasus yang didiagnosis KNF.⁸ Berdasarkan data rekam medik di RSUP Dr.M.Djamil Padang selama Juni 2010 sampai Juli 2013 didapatkan 44 kasus baru KNF.⁹

Etiologi karsinoma nasofaring bersifat multi faktorial yaitu infeksi virus, faktor lingkungan dan faktor genetik.^{2,10} Infeksi virus Epstein Barr (EBV) merupakan etiologi yang paling dominan. Hampir 90% kasus di daerah endemik menunjukkan keterlibatan EBV.¹¹ Perkembangan suatu proses keganasan dipengaruhi oleh respon imun. *Human Leukocyte Antigen* (HLA) mempunyai peran penting dalam mempresentasikan antigen virus. Beberapa penelitian menemukan hubungan antara gen HLA dengan kejadian KNF dengan hasil yang beraneka ragam. Hal ini sangat dipengaruhi oleh etnis dan demografi yang berbeda sehingga HLA yang ditemukan juga berbeda.^{5,12} Penelitian insiden KNF khusus pada Suku Minangkabau serta hubungan alel HLA dengan kejadian KNF pada masyarakat etnik Minangkabau belum pernah diteliti.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional comparative study* yang dilaksanakan di dilaksanakan di Bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-KL) RSUP. Dr. M. Djamil Padang serta Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (UNAND) untuk pemeriksaan alel HLA-A*11. Penelitian dilaksanakan mulai sejak pengumpulan kepustakaan dari bulan April 2018 sampai April 2020. Populasi adalah pasien etnik Minangkabau yang didiagnosis KNF berdasarkan pemeriksaan patologi anatomi terhadap hasil biopsi nasofaring yang datang ke RSUP. Dr. M. Djamil Padang dan belum mendapat pengobatan. Sebagai kontrol adalah bukan karsinoma nasofaring yang dimatching jenis kelamin dan umur (± 3 tahun). Jumlah sampel adalah 18 responden KNF dan 18 responden kontrol

Prosedur dan Pengumpulan Data

Sampel penelitian diambil dari darah vena kubiti sebanyak 2 cc lalu dimasukkan ke dalam tabung steril yang mengandung EDTA (*ethylene diamine tetra acetic acid*). DNA genomik diisolasi dari sampel darah sebanyak 300 μ l menggunakan *Invitrogen PureLink Genomic DNA Mini Kit*. Genotyping alel HLA-A*11 dilakukan dengan metode polymerase chain reaction sequence-specific primer (SSP-PCR). Primer yang digunakan untuk amplifikasi alel HLA-A*11 adalah: Primer forward 1 ACGGAATGTGAAGGCCAG. Primer reverse 1 GGCCGCCTCCCACTTGCGCTC. Hasil reaksi antara primer dengan polymerase DNA dilanjutkan dengan proses elektroforesis dengan gel agarose 1,5% dan diberikan pewarnaan. Interpretasi hasil berdasarkan munculnya pola pada kontrol dan alel spesifik.

HASIL

Karakteristik responden pada tabel 4.1 memperlihatkan bahwa berdasarkan jenis kelamin, kejadian KNF lebih banyak terjadi pada laki-laki yaitu sebanyak 11 orang (61,1%) dibandingkan dengan perempuan sebanyak 7

orang (38,9%) dengan perbandingan 1,6:1. Rata-rata umur responden KNF adalah 43,7 ± 12,3 tahun. Umur termuda responden yang menderita KNF adalah 20 tahun sedangkan yang tertua adalah 63 tahun.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	KNF frekuensi (%)	Kontrol frekuensi (%)
Jenis Kelamin		
• Laki-laki	11 (61,1)	11 (61,1)
• Perempuan	7 (38,9)	7 (38,9)
Umur , Rerata ± SD		
• 20-29	12,3	3 (16,7)
• 30-39	3 (16,7)	2 (11,1)
• 40-49	2 (11,1)	8 (44,4)
• 50-59	8 (44,4)	2 (11,1)
• ≥60	2 (11,1)	3 (16,7)

Keluhan	Frekuensi	Persentase (%)
Rasa penuh di telinga	17	94,4
Telinga berdengung	16	88,9
Benjolan di leher	15	83,3
Keluar darah dari hidung	15	83,3
Pendengaran berkurang	14	77,8
Sakit kepala	14	77,8
Hidung tersumbat	14	77,8
Gangguan penciuman	6	33,3
Rasa kebas di pipi	6	33,3
Susah menelan	5	27,8
Penglihatan ganda	4	22,2
Keluar cairan dari telinga	1	5,6

Jenis Patologi Anatomi		
Karsinoma sel skuamosa berkeratin	0	0
Karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin berdiferensiasi	7	38,9
Karsinoma tidak berkeratin tidak berdiferensiasi	11	61,1

Stadium		
Stadium I	0	0
Stadium II	2	11,1
Stadium III	3	16,7

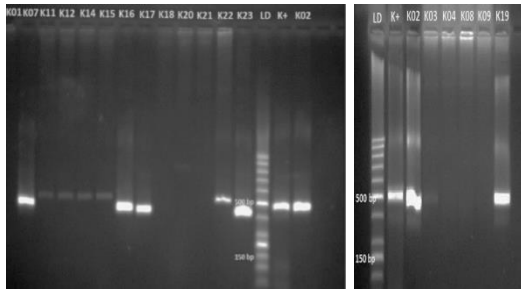
Gejala klinis yang paling banyak dikeluhkan oleh responden KNF sebagai keluhan utama pada saat datang berobat adalah benjolan di leher. Sementara keluhan terbanyak yang dirasakan oleh pasien di antara semua gejala-gejala KNF

adalah adanya rasa penuh di telinga yaitu sebanyak 17 responden (94,4%).

Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi, karsinoma tidak berdiferensiasi (WHO III) adalah histopatologi yang paling banyak ditemukan yaitu 61,1%, diikuti karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin berdiferensiasi (WHO II) sebanyak 38,9% dan tidak ditemukan karsinoma sel skuamosa berkeratin (WHO I). Berdasarkan stadium dari karsinoma nasofaring, sebagian besar responden KNF pada penelitian ini berada pada stadium IV yaitu sebanyak 72,2% kasus, diikuti stadium III sebanyak 16,7% dan stadium II sebanyak 11,1%.

Prosedur PCR-SSP pada HLA-A*11 diawali dengan memasukkan komponen reaksi PCR sesuai dengan perhitungan masing-masing komponen ke dalam tabung PCR.. PCR HLA-A*11 menggunakan pasangan primer Morell 3A25 (GGCCGCCTCCCACTTGCGCTC) dan Morell 209 (ACGGAATGTGAAGGCCAG). Hasil PCR kemudian dielektroforesis menggunakan gel agarose 1,5%, kemudian diamati dengan GelDoc. Foto elektroforegram hasil PCR HLA-A11 divisualisasi menggunakan GelDoc BioRad. Hasil amplifikasi alel HLA-A*11 dapat dilihat pada gambar 4.1 dan 4.2. Untuk memastikan hasil PCR tersebut sesuai dengan untaian alel HLA-A*11, beberapa sampel yang menunjukkan hasil elektroforesis positif selanjutnya dilakukan sekuensing di 1st Base Singapore. Hasil sekuensing kemudian dilakukan proses BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) pada NCBI untuk memastikan hasil PCR tersebut adalah HLA-A*11. Salah satu dari

dua sampel yang dikirim untuk sequencing adalah sampel nomor K02.



Gambar 1. Hasil PCR alel HLA-A*11 kelompok KNF

Berdasarkan tabel 2, HLA-A*11 ditemukan lebih banyak pada pasien kontrol yaitu 77,8% dibandingkan dengan kasus KNF yaitu sebanyak 66,7%. Namun secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara alel HLA-A*11 dengan kejadian KNF ($p > 0.05$)

Tabel 2. Hubungan HLA- A*11 dengan kejadian KNF

HLA-A*11	KNF frekuensi (%)	Kontrol frekuensi (%)	Nilai p
Negatif	6 (33,3)	4 (22,2)	0.7
Positif	12 (66,7)	14 (77,8)	
Jumlah	18 (100)	18 (100)	

DISKUSI

Penelitian ini mengikutsertakan 18 responden KNF dan 18 responden kontrol. Hasil yang diperoleh pada penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian KNF lebih banyak terjadi pada laki (61,1%) dibandingkan dengan perempuan (38,9%) dengan rasio 1,6:1. Berbagai penelitian telah melaporkan bahwa kejadian KNF lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan dengan rasio 2-3:1 baik di daerah endemik maupun non endemik.^{1,2} Rata-rata umur responden penderita KNF adalah $43,7 \pm 12,3$ tahun. Sesuai dengan beberapa penelitian epidemiologi yang menyebutkan bahwa insiden KNF meningkat pada usia 30 tahun, dimana 93% terjadi setelah melewati usia 30 tahun dengan puncak tertinggi saat usia 45-55 tahun.¹³ Safavi¹⁴ dalam penelitiannya

mendapatkan rata-rata umur penderita KNF adalah 47.16 ± 18.38 dengan perbandingan laki-laki dan perempuannya 2.08:1. Sedangkan Adham⁵ mendapatkan insiden tertinggi KNF di RS Ciptomangunkusumo Jakarta terdapat pada kelompok umur yang sama.

Pada penelitian ini didapatkan keluhan rasa penuh di telinga menjadi keluhan terbanyak dari responden KNF. Penelitian sebelumnya oleh Rahman¹⁵ mendapatkan 97,3% dari 38 kasus KNF di RSUP Dr.M.Djamil Padang pada tahun 2010 dengan keluhan utama pembesaran kejejer getah bening leher. Hal serupa juga ditemukan oleh Adham⁵ di RS Ciptomangunkusumo Jakarta yang menemukan 158 pasien KNF datang berobat dengan keluhan benjolan di leher baik unilateral maupun bilateral. Penelitian oleh Melani⁶ juga menemukan keluhan benjolan di leher sebagai keluhan terbanyak pada pasien KNF di RS Adam Malik Medan yaitu sebanyak 89,4%.

Dalam penelitian ini didapatkan hasil yang sama dengan penelitian-penelitian lainnya di daerah endemik mengenai tipe histopatologi KNF. Dalam penelitian ini sebagian besar tipe histopatologi dari pasien KNF adalah karsinoma tidak berkeratin tidak berdiferensiasi sebanyak 11 kasus (61,1%). Sebagaimana penelitian di daerah endemik lainnya, tipe histopatologi yang paling banyak ditemukan adalah histopatologi tipe WHO 3 yaitu tidak berkeratin tidak berdiferensiasi.^{5,16} Adham⁵ dalam penelitiannya di RS Ciptomangunkusumo Jakarta mendapatkan tipe tidak berdiferensiasi sebanyak 85% kasus. Sedikit berbeda dengan penelitian Yenita⁸ yang mendapatkan tipe histopatologi WHO 2 terbanyak diantara dua tipe lainnya.

Pada penelitian ini tidak didapatkan histopatologi tipe 1. Berbeda dengan penelitian Faiza⁹ yang mendapatkan pasien dengan histopatologi tipe 1 atau karsinoma sel skuamosa berkeratin sebanyak 13,64%. Beberapa literatur menyebutkan bahwa tipe WHO 1 sangat jarang terjadi di daerah endemik, dan lebih sering di daerah non endemis. WHO tipe 1 sering berhubungan

dengan alkohol dan tembakau serta serologi EBV negatif.¹⁷

Sebagian besar pasien pada penelitian ini datang berobat pada stadium lanjut, yaitu sebanyak 13 pasien (72,2%) didiagnosis sebagai karsinoma nasofaring stadium IV. Tiga orang pasien terdiagnosis pada stadium III, diikuti oleh 2 orang pasien dengan stadium II. Tidak ada pasien yang terdiagnosis pada stadium awal atau stadium I. Berbagai penelitian menyebutkan juga bahwa penderita KNF sering datang pada stadium akhir. Melani⁶ dalam penelitian di RS Adam Malik Medan mendapatkan 75% pasien KNF datang pada stadium IV. Faiza⁹ dalam penelitiannya mendapatkan 86,36% pasien datang pada stadium akhir, disini stadium akhir yang dimaksud adalah stadium III dan IV. Pasien KNF stadium I juga tidak ditemukan dalam penelitian ini.

Pada penelitian ini ditemukan HLA-A*11 positif pada 12 responden KNF (66,7%) dan 14 responden kontrol (77,8%). Hasil penelitian ini menunjukkan terdapatnya perbedaan alel HLA-A*11 antara pasien KNF dengan populasi kontrol, dimana alel HLA-A*11 lebih banyak ditemukan pada responden kontrol. Namun secara statistik tidak terdapat hubungan antara alel HLA-A*11 ini dengan kejadian KNF karena nilai $p > 0.05$.

Banyak studi yang melaporkan peranan HLA-A*11 pada patogenesis KNF karena faktor genetik merupakan faktor etiologi yang sangat penting pada KNF. Keberagaman dalam hasil penelitian tentang hubungan HLA-A*11 dengan kejadian KNF tidak terlepas dari pengaruh perbedaan etnik dan geografis serta pengaruh dari etiologi KNF yang multifaktorial. Faktor lingkungan dan infeksi virus tidak dapat berpengaruh tanpa adanya keterlibatan HLA. Hubungan HLA dengan KNF cenderung melibatkan beberapa mekanisme termasuk pengenalan oleh sel T sitotoksik, HLA yang memuat antigen tumor atau motif pengenalan antigen. Li¹⁸ menyatakan bahwa beberapa alel seperti HLA-A*11 memiliki kemampuan yang tinggi dalam mengaktivasi sistem imun dalam melawan infeksi virus EBV. Beberapa

HLA secara signifikan ditemukan banyak pada pasien KNF dan sebagian lain ditemukan banyak pada populasi kontrol. Hal ini diduga karena polimorfisme pada alel tersebut bersifat rentan dan sebaliknya beberapa alel lain polimorfismenya memberikan perlawanan terhadap KNF sehingga bersifat protektif pada KNF.¹⁹

Alel HLA-A*11 yang diteliti dalam penelitian ini adalah salah satu dari alel yang bersifat protektif untuk beberapa etnik yang berbeda. Dalam penelitian ini alel HLA-A*11 lebih banyak positif pada populasi kontrol, namun secara statistik tidak didapatkan hubungan bermakna antara alel HLA-A*11 dengan kejadian KNF ($p > 0.05$). Spesifikasi suatu HLA tertentu yang berkaitan dengan suatu penyakit seperti KNF merupakan sebuah ekspresi atau gambaran dari alel yang polimorfik dan merupakan petunjuk bahwa alel tersebut memiliki *sequence* atau urutan peptida yang khas dalam upaya menyajikan (mempresentasikan) antigen penyebab KNF. Antigen terbanyak untuk KNF adalah epitop tertentu molekul virus EBV.²⁰ Pengaruh molekul HLA mungkin merupakan hasil dari interaksi dengan pemetaan gen kerentanan atau gen protektif yang berbeda dalam kompleks histokompatibilitas mayor.²¹ Distribusi gen dan molekul HLA pada suatu populasi mempunyai pola yang khas dan mempunyai kemiripan sesuai dengan pola induk sistem HLA dari kelompok ras nya. Populasi Minangkabau yang merupakan bagian dari suku Melayu mempunyai kedekatan jarak genetik dengan etnis Oriental di Cina Selatan sebagai anggota dari ras Mongoloid. HLA diturunkan secara heterozigot dan bersifat kodominan, maka kelompok masyarakat dengan HLA tertentu diduga memiliki kerentanan atau proteksi yang sama terhadap suatu penyakit.²²

Pada penelitian ini didapatkan hasil yang sama dengan beberapa penelitian di wilayah Asia namun juga bertolak belakang dengan penelitian lainnya yang dilakukan di wilayah yang sama. Suatu meta analisis oleh Li¹⁷ mendapatkan bahwa dari 12 penelitian yang dilakukan di Guangdong, Singapura, Taiwan, Thailand dan Malaysia, 8 penelitian

diantaranya tidak mendapatkan adanya hubungan antara HLA-A*11 dengan kejadian KNF. Sementara 4 penelitian lainnya mendapatkan frekuensi HLA-A*11 yang rendah pada pasien KNF. Penelitian oleh Lee²³ pada etnik Cina di Malaysia Barat mendapatkan frekuensi HLA-A*11 hampir sama antara pasien KNF dengan kontrol. Jadi disimpulkan bahwa alel HLA-A*11 tidak berhubungan dengan kejadian KNF di Malaysia. Sama halnya dengan penelitian Dardari²⁴ pada penduduk KNF di Maroko, juga tidak mendapatkan hubungan antara KNF dengan alel HLA-A*11. Bertolak belakang dengan penelitian oleh Yu²⁵ di Taiwan yang mendapatkan hubungan yang kuat antara alel HLA-A*11 dengan KNF, dimana alel HLA-A*11 pada penelitiannya bersifat protektif.

Penelitian untuk alel HLA-A*11 ini dilakukan di Indonesia oleh Judajana²⁰ pada etnik Jawa. Judajana melakukan pemeriksaan alel HLA-A dan HLA-B untuk beberapa serotip. Alel HLA-A*11 sendiri terlihat memiliki kekerapan yang cukup tinggi dan bermakna namun kurang kuat dalam derajat kepercayaan. Alel HLA-A*11 jadi bermakna hubungannya dengan kejadian KNF bila berpasangan dengan HLA-A*24 atau HLA-A*2. Perbedaan hasil penelitian tersebut sangat dipengaruhi oleh faktor-faktor etiologi dari KNF. Kejadian KNF merupakan hasil interaksi dari tiga faktor etiologi utama yaitu genetik, infeksi EBV dan faktor lingkungan. Oleh karena itu salah satu faktor etiologi tidak dapat berdiri sendiri tanpa pengaruh faktor lainnya. Faktor genetik dan infeksi EBV merupakan faktor konstan yang tidak dapat dihindari untuk terjadinya KNF. Sedangkan faktor lingkungan dan kebiasaan merupakan faktor yang dapat dihindari.²⁶

KESIMPULAN

Alel HLA-A*11 ditemukan pada sebagian besar responden KNF dan responden kontrol pada etnik Minangkabau. Tidak terdapat hubungan antara Alel HLA-A*11 dengan kejadian KNF pada etnik Minangkabau.

REFERENSI

1. Ma J, Coa S. The Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. In: Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management. Berlin: Springer; 2010. 1–8.
2. Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1(1):1–5.
3. Wei William Ignace, Chua Daniel T. Nasopharyngeal Carcinoma. In: Johnson J, Rosen C, editors. *Bailey's Head & Neck Surgery Otolaryngology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 1875–97.
4. Rahman S, Budiman BJ, Subroto H. Faktor Risiko Non Viral pada Karsinoma Nasofaring. *J Kesehatan Andalas.* 2015;4(3):988–95.
5. Adham M, Kurniawan A, Muhtadi A, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, sign and symptoms at presentation. *Chin J Cancer.* 2014;185–96.
6. Melani W, Sofyan F. Karakteristik Penderita Kanker Nasofaring di Rumah Sakit H. Adam Malik Medan Tahun 2011. *E-Jurnal FK-USU.* 2013;1(1):1–5.
7. Mahdavifar N, Ghoncheh M, Mohammadian A, Khosravi Ba, Salehiniya H. Epidemiology and inequality in the incidence and mortality of nasopharynx cancer in Asia. *Osong Public Heal Res Perspect.* 2016;7(6):360–72.
8. Yenita AA. Penelitian Korelasi antara Latent Membrane Protein-1 Virus Epstein-Barr dengan P53 pada Karsinoma Nasofaring (Penelitian Lanjutan). *J Kesehatan Andalas.* 2012;1(1):4–6.
9. Faiza S, Rahman S, Asri A. Karakteristik Klinis dan Patologis Karsinoma Nasofaring di Bagian THT-KL RSUP Dr.M.Djamil Padang. *J Kesehatan Andalas.* 2016;5(1):90–6.
10. Ekburanawat W, Ekpanyaskul C, Brennan P, Kanka C, Tepsuwan K,

- Temiyastith S, et al. Evaluation of non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Thailand: Results from a case-control study. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2010;11:929–32.
11. Bruce JP, Yip K, Bratman S V., Ito E, Liu FF. Nasopharyngeal cancer: Molecular landscape. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3346–55.
 12. Li X, Fasano R, Wang E, Yao K-T, Marincola FM. HLA Association with Nasopharyngeal Carcinoma. *Curr Mol Med.* 2009;9(6):751–65.
 13. Guo X, Johnson R, Deng H, Liao J, Nelson G, Tang M, et al. Evaluation of non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China. *Int J cancer.* 2015;142(5):669–71.
 14. Safavi A, Raad N, Raad N, Ghorbani J. Epidemiology of nasopharyngeal cancers in Iran: A 6-year report. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;16(10):4447–50.
 15. Rahman S, Novianti D. Clinical presentation of nasopharyngeal carcinoma in West Sumatera Indonesia. *Med J Malaysia.* 2005;60(5):624–8.
 16. Bray F, Haugen M, Moger TA, Tretli S, Aalen OO, Grotmol T. Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: Bimodality in low-risk populations and aetiologic implications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(9):2356–65.
 17. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(10):1765–77.
 18. Li X, Ghandri N, Piancatelli D, Adams S, Chen D, Robbins FM, et al. Associations between HLA Class I alleles and the prevalence of nasopharyngeal carcinoma (NPC) among Tunisians. *J Transl Med.* 2007;5:1–13.
 19. Wang R, Hu Y, Yindom LM, Huang L, Wu R, Wang D, et al. Association analysis between HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 with nasopharyngeal carcinoma among a Han population in Northwestern China. *Hum Immunol.* 2014;75(3):197–202.
 20. Judajana R. Asosiasi Human Leukocyte Antigen (HLA) Karsinoma Nasofaring (KNF). *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2009;15(2):52–6.
 21. Baizig NM, Ayed K, Ayed F Ben, Ayed S, Sassi F, Ladgham A, et al. Association between HLA-A/-B antigens and -DRB1 alleles and nasopharyngeal carcinoma in Tunisia. *Oncology.* 2001;61(1):55–8.
 22. Munir D. Peran HLA pada Karsinoma Nasofaring. *Maj Kedokt Nusant.* 2006;39(3):324–30.
 23. Lee LK, Tan EL, Gopala K, Sam CK. Human leukocyte class I antigen alleles A2 and A11 are not associated with nasopharyngeal carcinoma in West Malaysia. *Singapore Med.* 2007;48(7):632–4.
 24. Dardari RD, Hyatti MK, Ouhadi HJ, Enider AB, Ttayebi HE, Ahlain AK. Study of Human Leukocyte Antigen Class I Phenotypes in Moroccan Patients With Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Cancer.* 2001;92:294–7.
 25. Yu KJ, Gao X, Chen C, Yang XR, Diehl SR, Goldstein A, et al. Association of Human Leukocyte Antigens (HLA) with Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) in High Risk Multiplex Families in Taiwan. *Hum Immunol.* 2009;70(11):910–4.
 26. Subroto H, Rahman S, Budiman B, Asri A. Ekspresi epidermal growth factor receptor pada karsinoma nasofaring subtipe tidak berkeratin di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Andalas University;* 2015.