

Laporan Penelitian**Korelasi ekspresi Cyclooxygenase-2 (COX-2) dan TNF- α sebagai mediator *cancer-related inflammation* pada karsinoma nasofaring**

***Firman Nurdiansah, *Sujahn Anto Pardede, *Farhat, *Delfitri Munir,
*Rizalina Arwinati Asnir, *Mangain Hasibuan, **Putri Chairani Eyanoeer**
* Departemen Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik Medan
** *Epidemiology Training Research Advocacy and Teaching Unit*

Universitas Sumatera Utara
Medan

ABSTRAK

Latar belakang: Karsinoma nasofaring (KNF) adalah suatu karsinoma sel skuamosa yang berasal dari sel epitel nasofaring. Cyclooxygenase (COX) merupakan enzim pada jalur biosintetik dari prostaglandin, tromboksan dan prostasiklin dari asam arakhidonat. Ekspresi seluler COX-2 meningkat di atas normal pada stadium awal karsinogenesis dan selama perkembangan serta pertumbuhan invasif tumor. TNF- α diperlukan untuk proliferasi dan fungsi yang normal dari *NK cells*, sel T, sel B, makrofag dan sel dendrit. Akan tetapi bukti yang terbaru menunjukkan bahwa TNF- α merupakan suatu mediator utama pada *cancer-related inflammation* dan juga berperan sebagai *tumour-promoting factor*. **Tujuan:** Untuk mengetahui ekspresi COX-2 dan TNF- α sebagai mediator *cancer-related inflammation* pada KNF. **Metode:** Penelitian ini bersifat deskriptif secara *cross sectional design* dengan 30 sampel dilakukan di RSUP. H. Adam Malik Medan. Ekspresi COX-2 dan TNF- α pada KNF diperiksa dengan imunohistokimia. **Hasil:** Dengan menggunakan *Fisher's exact test* tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara ukuran tumor primer, ukuran kelenjar getah bening serta stadium klinis dengan ekspresi COX-2 ($p > 0,05$). Ditemukan hubungan yang signifikan antara ukuran tumor primer dan ekspresi TNF- α ($p < 0,05$). Tidak ditemukan adanya hubungan antara ukuran kelenjar getah bening dan stadium klinis dengan ekspresi TNF- α ($p > 0,05$). Dengan uji *Spearman's rho* didapatkan bahwa COX-2 berkorelasi signifikan dengan TNF- α pada KNF ($p < 0,05$). **Kesimpulan:** Terdapat korelasi signifikan ekspresi COX-2 dan TNF- α pada KNF.

Kata kunci: Karsinoma nasofaring, *cyclooxygenase-2*, TNF- α .

ABSTRACT

Background: *Nasopharyngeal carcinoma (NPC)* is a squamous cell carcinoma of nasopharynx epithelium. Cyclooxygenase (COX) is an enzyme in the biosynthetic pathway of prostaglandin, thromboxane and prostacyclin from arachidonic acid. Cellular expression of COX-2 increases above normal in the early stages of carcinogenesis, and in the development and growth of invasive tumors. TNF- α is required for proper proliferation and function of *NK cells*, T cells, B cells, macrophage and dendritic cells. However, emerging evidences have shown TNF- α was one of the major mediators of cancer related inflammation and acted as a tumour-promoting factor. **Purpose:** To determine the expression of COX-2 and TNF- α as cancer-related inflammation mediators in NPC. **Method:** A descriptive cross sectional study was conducted in 30 samples at Adam Malik General Hospital Medan. NPC was examined with immunohistochemistry for COX-2 and TNF- α expression. **Result:** With Fisher's exact test, there was no significant association between the size of the primary tumor ($p > 0,05$), lymph node metastases size ($p > 0,05$), and clinical stage with COX-2 expression ($p > 0,05$). There was a significant association between tumor size and TNF- α expression ($p < 0,05$) but we did not find an association between lymph node metastases with TNF- α expression ($p > 0,05$) and clinical stage either ($p > 0,05$). Spearman's rho test revealed a significant correlation between COX-2 and TNF- α in NPC ($p < 0,05$). **Conclusion:** There was a correlation between correlation between COX-2 and TNF- α in NPC.

Key words: *Nasopharyngeal carcinoma, cyclooxygenase-2, TNF- α .*

Alamat korespondensi: Firman Nurdiansah, e-mail: fnurdiansah@gmail.com. Hp: 08129583896. Sujahn Anto Pardede, e-mail: antoent@gmail.com. Hp: 08126338471. Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Medan/RSUP H. Adam Malik Medan. Jl.Bunga Lau No.17 Medan, 20136.

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah suatu karsinoma sel skuamosa yang berasal dari sel epitel nasofaring.¹ Dilaporkan angka kejadian KNF antara laki-laki dan perempuan di Hongkong adalah 20 sampai 30 per 100.000 dan di bagian selatan provinsi Guangdong adalah 15 sampai 20 per 100.000. Insiden KNF tetap tinggi di antara orang Cina yang bermigrasi ke negara Asia Tenggara atau Amerika Utara, tetapi rendah di antara orang Cina yang lahir di Amerika Utara. Hal ini menunjukkan bahwa faktor genetik, etnis dan lingkungan mungkin memiliki peran dalam etiologi penyakit.²

Dari data rekam medik di RSUP H. Adam Malik Medan, jumlah penderita KNF yang datang berobat dari Januari 2006 sampai Desember 2009 ditemukan 335 orang dengan rentang usia 12-81 tahun.³

KNF sering dihubungkan dengan infeksi *Epstein barr virus* (EBV) dan akhir-akhir ini produk gen dari EBV melalui siklus *latent* dan *lytic* kemungkinan besar mempunyai peranan dalam memicu dan mempengaruhi produksi sitokin.⁴

Sitokin merupakan suatu molekul mediator untuk respon imun dan peradangan. Molekul-molekul ini mempunyai fungsi seluler yang sangat luas dan terstimulasi ketika homeostasis jaringan berubah. Sitokin dapat di kelompokkan menjadi *pro-inflammatory* (IL1, IL6, IL15, IL17, IL23, dan TNF- α), atau *anti-inflammatory* (IL4, IL10, IL13, *transforming growth factor* (TGF β) dan inter-

feron (IFN α). Tergantung pada keseimbangannya, sitokin menghasilkan efek sebagai pro- atau anti-tumorigenik.⁵

TNF- α telah sering ditemukan pada proses keganasan dan sering dihubungkan dengan prognosis yang buruk, kehilangan respon hormon dan *cachexia*. Adanya suatu hubungan antara TNF- α dan malignansi telah diidentifikasi pada karsinoma ovarium.⁶

Cyclooxygenase (COX) merupakan enzim pada jalur biosintetik dari prostaglandin (PG), tromboksan dan prostasiklin dari asam arakhidonat. Terdapat dua bentuk COX yaitu COX-1 dan COX-2. Ekspresi seluler COX-2 meningkat di atas normal pada stadium awal karsinogenesis, dan selama perkembangan serta pertumbuhan invasif tumor. COX-2 terekspresi pada beberapa tumor dan dalam perkembangannya membuktikan sebagai penyebab karsinogenesis.⁷

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui korelasi ekspresi COX-2 dan TNF- α sebagai mediator *cancer-related inflammation* pada penderita karsinoma nasofaring.

METODE

Penelitian ini bersifat deskriptif. Sampel adalah penderita karsinoma nasofaring berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan hasil biopsi histopatologi yang berobat ke Divisi Onkologi-Bedah Kepala Leher Departemen THT-KL FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan pada Desember 2011 sampai Mei 2012 yang memenuhi kriteria inklusi. Bahan yang digunakan dalam

penelitian ini adalah jaringan nasofaring penderita KNF. Bahan jaringan diperiksa secara imunohistokimia dengan menggunakan *Monoclonal Mouse antibody* untuk COX-2 dan TNF- α . Subjek dengan diagnosis KNF akan dinilai ekspresi COX-2 dan TNF- α secara imunohistokimia dimana pada pewarnaan ditemukan pewarnaan coklat pada sitoplasma dan membran sel.

Untuk penilaian ekspresi imunohistokimia digunakan skor imunoreaktif. Skor imunoreaktif diperoleh dengan mengalikan skor luas dengan skor intensitas. Skor imunoreaktif 4 atau lebih dinilai positif atau overekspresi. Skor luas dinilai dengan: 0 (negatif), 1 (pewarnaan positif < 10% jumlah sel), 2 (pewarnaan positif 10-50% jumlah sel) dan 3 (pewarnaan positif > 50% jumlah sel). Skor intensitas dihitung dengan: 0 (negatif), 1 (lemah), 2 (moderat) dan 3 (kuat).

HASIL

Pada penelitian ini penderita karsinoma nasofaring terbanyak adalah laki-laki yaitu

dengan perbandingan 2,75:1. Usia penderita berkisar antara 16-71 tahun, dengan rerata usia 48,3 tahun. Terbanyak dijumpai pada kelompok usia 41-60 tahun, yaitu 18 (60,0%). Kelompok usia tersedikit adalah kelompok usia ≤ 20 tahun, yaitu 1 (3,3%). Tipe histopatologi yang paling banyak dijumpai pada penelitian ini adalah tipe *non keratinizing squamous cell carcinoma* atau WHO tipe 2 yaitu sebanyak 16 (53,3%), kemudian tipe *undifferentiated carcinoma* atau WHO tipe 3 yaitu sebanyak 13 (43,4%), dan tipe *keratinizing squamous cell carcinoma* atau WHO tipe 1 hanya dijumpai 1 (3,3%). Hal ini terlihat pada tabel 1.

Dari tabel 2, dengan menggunakan *Fisher's exact test* tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara kelompok ukuran tumor primer (T) dengan ekspresi COX-2 ($p=0,129$), antara ukuran kelenjar getah bening (N) dengan COX-2 ($p=0,719$) begitu juga terhadap stadium klinis ($p=0,783$).

Tabel 1. Distribusi frekuensi karsinoma nasofaring berdasarkan umur, jenis kelamin, dan tipe histopatologi.

Karakteristik	n = 30	%
Umur (tahun)		
≤ 20	1	3,3
21-40	6	20,0
41-60	18	60,0
> 60	5	16,7
Jenis kelamin		
Laki-laki	22	73,3
Perempuan	8	26,7
Tipe histopatologi		
<i>Keratinizing squamous cell carcinoma</i>	1	3,3
<i>Non keratinizing squamous cell carcinoma</i>	16	53,3
<i>Undifferentiated carcinoma</i>	13	43,4

Tabel 2. Hubungan antara kelompok ukuran tumor primer (T), kelenjar getah bening (N) dan stadium klinis karsinoma nasofaring berdasarkan ekspresi COX-2.

Karakteristik	Total	Ekspresi COX-2				Nilai p
		Overekspresi		Negatif		
		n	%	n	%	
Kelompok T						
T1-T2	12	7	58,3	5	41,7	0,129
T3-T4	18	15	83,3	3	16,7	
Kelompok N						
N0-N1	9	7	77,8	2	22,2	0,719
N2-N3	21	15	71,4	6	28,6	
Kelompok stadium klinis						
I-II	3	2	66,7	1	33,3	0,783
III-IV	27	20	74,1	7	25,9	

Dari tabel 3, dengan menggunakan *Fisher's exact test* ditemukan hubungan yang signifikan antara kelompok ukuran tumor primer (T) dengan ekspresi TNF- α

($p=0,016$), namun tidak ditemukan adanya hubungan antara ukuran kelenjar getah bening (N) dengan TNF- α ($p=0,657$) begitu juga terhadap stadium klinis ($p=0,436$).

Tabel 3. Hubungan antara kelompok ukuran tumor primer (T), kelenjar getah bening (N) dan stadium klinis karsinoma nasofaring berdasarkan ekspresi TNF- α .

Karakteristik	Total	Ekspresi TNF- α				Nilai p
		Overekspresi		Negatif		
		n	%	n	%	
Kelompok T						
T1-T2	12	0	0,0	12	100,0	0,016
T3-T4	18	7	38,9	11	61,1	
Kelompok N						
N0-N1	9	2	22,2	7	77,8	0,657
N2-N3	21	5	23,8	16	76,2	
Kelompok stadium klinis						
I-II	3	0	0,0	3	100,0	0,436
III-IV	27	7	25,9	20	74,1	

Tabel 4. Korelasi antara ekspresi COX-2 dan TNF- α .

Kelompok	Ekspresi				Total	Nilai r	Nilai p
	Overekspresi		Negatif				
	n	%	n	%			
COX-2	22	73,3	8	26,7	30	0,528	0,003
TNF- α	7	23,3	23	76,7	30		

Dari tabel 4 di atas, dengan menggunakan uji *Spearman's rho* didapatkan korelasi yang signifikan antara kelompok ekspresi COX-2 dan TNF- α ($p=0,003$), dengan nilai korelasi ($r=0,528$).

DISKUSI

Pada penelitian ini ditemukan distribusi frekuensi tertinggi pada kelompok umur 41-60 tahun (60,0%), sedangkan yang terendah pada kelompok umur ≤ 20 tahun (3.33%). Umur termuda adalah 16 tahun dan tertua berumur 71 tahun dengan rerata umur 48.3 tahun.

Kelompok umur 41-60 tahun merupakan proporsi tertinggi pada populasi yang sesuai dengan penelitian Puspitasari³ di RSUP H. Adam Malik Medan dan Pua⁸ di Malaysia dengan *range* 25-50%.

Hal ini disebabkan karena sistem mekanisme perbaikan DNA yang mengalami mutasi (DNA *repair*) sudah kurang berfungsi dengan baik dan penurunan daya tahan tubuh pada usia lebih dari 40 tahun. Mekanisme perbaikan DNA dibutuhkan guna memperbaiki rangkaian asam amino pada kode genetik DNA yang mengalami mutasi. Jika mekanisme perbaikan DNA ini mengalami kegagalan dalam menjalankan fungsinya maka mutasi gen DNA yang sudah terjadi akan menyebabkan pertumbuhan sel tidak terkendali.⁹

Penelitian ini menemukan bahwa jenis kelamin penderita karsinoma nasofaring terbanyak adalah laki-laki sebanyak 22 orang (73,3%) dengan perbandingan laki-laki dengan perempuan adalah 2,7:1.

Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang pernah dilakukan baik di Medan maupun tempat lain Puspitasari³ dan Turkoz et al¹⁰ yaitu sekitar 2-3:1.

Penderita KNF lebih banyak dijumpai pada laki-laki dibandingkan perempuan dilaporkan pada hampir semua penelitian, hal ini diduga ada hubungannya dengan kebiasaan hidup serta pekerjaan yang menyebabkan laki-laki sering terpapar dengan karsinogen penyebab KNF. Paparan uap, asap debu dan gas kimia di tempat kerja meningkatkan risiko KNF 2-6 kali, sementara paparan formaldehid meningkatkan risiko 2-4 kali.¹⁰

Penelitian ini menemukan tipe histopatologi penderita karsinoma nasofaring terbanyak adalah tipe *non keratinizing squamous cell carcinoma* sebanyak 16 jaringan karsinoma nasofaring (53,3%) dan tipe histopatologi terendah adalah tipe *keratinizing squamous cell carcinoma* yaitu sebanyak 1 jaringan karsinoma nasofaring (3,3%).

Hal ini senada dengan yang di laporkan oleh Wei et al¹¹ yaitu 97,6% dari 1.142 kasus KNF di Guangdong merupakan tipe *non keratinizing squamous cell carcinoma*, 1,7%

tipe *undifferentiated carcinoma* dan 0,5% merupakan tipe *keratinizing squamous cell carcinoma*.

Karsinoma nasofaring tipe *non keratinizing squamous cell carcinoma* dan *undifferentiated carcinoma* paling banyak dijumpai di daerah endemik KNF, seperti di Cina Selatan, Asia Tenggara dan Afrika Utara. Sementara KNF tipe 1 lebih sering dijumpai di Eropa dengan prognosis yang lebih buruk.¹²

Penelitian ini menemukan overekspresi COX-2 paling banyak ditemukan pada karsinoma nasofaring dengan ukuran tumor primer T3-T4 sebanyak 15 jaringan karsinoma nasofaring, dengan *Fisher's exact test* menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi COX-2 dengan ukuran tumor primer karsinoma nasofaring ($p > 0,05$). Hasil ini sesuai dengan temuan ekspresi COX-2 pada kanker payudara tidak memiliki hubungan dengan ukuran tumor.¹³

Hal ini diduga karena perkembangan tumor dipengaruhi pada antara lain selisih tingkat proliferasi dengan tingkat apoptosis, sehingga semakin besar selisihnya, semakin besar pula pertumbuhan tumor. Ternyata penurunan tingkat ekspresi COX-2 menurunkan selisih tingkat proliferasi dan apoptosis, yang berarti mengurangi tingkat pertumbuhan tumor.¹⁴

Overekspresi COX-2 paling banyak dijumpai pada ukuran kelenjar getah bening N2-N3 yaitu sebanyak 15 jaringan karsinoma

nasofaring. Dengan uji *Fisher's exact test* antara ekspresi COX-2 dengan ukuran kelenjar getah bening dan tidak menemukan hubungan yang signifikan antara ekspresi COX-2 dengan ukuran kelenjar getah bening karsinoma nasofaring ($p > 0,05$). Hasil penelitian ini sesuai dengan temuan Widiastuti¹⁵ pra-RT rerata ekspresi protein BCL-2, CD-44, COX-2 dan VEGF pada penderita KNF di nasofaring dan kelenjar getah bening di leher respons tinggi dan respons rendah tidak didapatkan hubungan.

Peningkatan level COX-2 telah ditemukan pada berbagai lesi premaligna dan kanker epitel. Peningkatan ekspresi COX-2 telah dilaporkan pada berbagai macam tumor, seperti kanker kolon, kanker paru, kanker payudara, kanker lambung, kanker esofagus, kanker kepala dan leher, yang menunjukkan bahwa COX-2 mungkin terlibat dalam proses karsinogenesis. Peningkatan regulasi COX-2 pada sel kanker juga dihubungkan dengan peningkatan angiogenesis dan metastasis.⁷

Peningkatan overekspresi COX-2 paling banyak dijumpai pada stadium III-IV yaitu sebanyak 20 jaringan karsinoma nasofaring, dengan uji *Fisher's exact test* antara ekspresi COX-2 dengan stadium klinis karsinoma nasofaring, namun tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi COX-2 dengan stadium klinis karsinoma nasofaring ($p > 0,05$). Hasil ini sesuai penelitian Tan et al¹⁶ yang menyatakan tidak ada

hubungan yang signifikan antara ekspresi COX-2 dengan stadium tumor yang lebih tinggi. Hasil ini juga sesuai penelitian Gandamihardja et al¹⁴ yang menyatakan tidak terdapat hubungan yang bermakna pada stadium penyakit dan umur penderita berdasarkan peran cyclooxygenase antara kelompok perlakuan dan kontrol. Gandamihardja et al¹⁴ menambahkan bahwa peningkatan COX-2 mampu menekan peningkatan stadium penderita KNF.

Dengan menggunakan *Fisher's exact test* menunjukkan adanya hubungan yang signifikan ($p < 0,05$) antara ekspresi TNF- α dengan kelompok ukuran tumor primer karsinoma nasofaring. Hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Sheen et al¹⁷ pada karsinoma payudara yang menemukan konsentrasi tinggi dari serum TNF- α dengan ukuran tumor primer ≥ 5 cm dibandingkan dengan ukuran < 5 cm sehingga memiliki hubungan yang signifikan terhadap ukuran tumor primer ($p < 0,01$). Hasil ini sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Michalaki et al¹⁸ pada karsinoma prostat dimana mereka menemukan peningkatan level TNF- α sejalan dengan peningkatan ukuran tumor primer tetapi tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara level TNF- α dengan kelompok ukuran tumor primer.

TNF- α dapat bertindak baik sebagai anti-tumoregenik maupun pro-tumoregenik pada

model hewan. Keadaan ini dapat terlihat dari tingkatan kadar level TNF- α pada situasi yang berbeda.¹⁹ TNF- α dapat meningkatkan proliferasi sel tumor, dimana TNF- α bertindak sebagai mutagen yang menyebabkan proliferasi dan kelangsungan hidup dari sel tumor tanpa memicu diferensiasi sel. TNF- α tidak hanya bertindak sebagai autokrin *growth factor* namun juga dapat memicu ekspresi *growth factors* yang lain seperti amphiregulin, EGFR, dan TGF- α sehingga dapat meningkatkan proliferasi sel tumor.²⁰

Dengan menggunakan *Fisher's exact test* antara ekspresi TNF- α dengan kelompok ukuran kelenjar getah bening, ditemukan tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi TNF- α dengan ukuran kelenjar getah bening karsinoma nasofaring ($p > 0,05$).

Hasil yang sama juga ditemukan oleh Garcia et al²¹ pada penelitian terhadap karsinoma payudara dimana tidak ada hubungan yang signifikan antara peningkatan ekspresi TNF- α dengan ukuran kelenjar getah bening ($p > 0,05$).

Sheen et al¹⁷ pada penelitian terhadap karsinoma payudara menemukan hal yang berbeda yaitu adanya hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar serum TNF- α dengan ukuran kelenjar getah bening ($p < 0,01$).

TNF- α dapat menstimulasi motilitas dari sel epitel tumor yang mempunyai peranan dalam hal perkembangan, perbaikan jaringan

tumor dan invasi tumor. TNF- α meningkatkan aktivitas invasif pada beberapa jenis karsinoma.⁶

Dengan uji *Fisher's exact test* antara ekspresi TNF- α dengan kelompok stadium klinis karsinoma nasofaring ditemukan tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi TNF- α dengan kelompok stadium klinis karsinoma nasofaring ($p > 0,05$).

Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Dobrzycka et al¹⁹ pada karsinoma ovarium yang menemukan peningkatan ekspresi TNF- α sejalan dengan peningkatan stadium klinis dan tidak ada hubungan yang signifikan antara overekspresi TNF- α dengan kelompok stadium klinis ($p > 0,05$).

Tesarova et al²² pada penelitian terhadap karsinoma payudara juga menemukan peningkatan kadar serum TNF- α sejalan dengan peningkatan stadium klinis namun tidak menemukan hubungan yang signifikan antara kadar serum TNF- α dengan kelompok stadium klinis ($p > 0,05$).

Sheen et al¹⁷ pada penelitian terhadap karsinoma payudara menemukan hal yang berbeda yaitu adanya hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar serum TNF- α dengan kelompok stadium klinis ($p < 0,01$).

Dobrzycka et al²³ melakukan penelitian untuk melihat kadar serum TNF- α di dalam plasma dari pasien yang menderita karsinoma ovarium mendapatkan adanya hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar serum

TNF- α dengan kelompok stadium klinis ($p < 0,001$).

Dengan menggunakan uji *Spearman's rho* didapatkan bahwa COX-2 berkorelasi signifikan dengan TNF- α pada karsinoma nasofaring ($p < 0,05$).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kuwano²⁴ didapatkan bahwa IL-1 α dan TNF- α secara signifikan meningkatkan produksi VEGF, IL-8, bFGF dan COX2 di dalam sel endotel dan sel kanker.

TNF- α telah diketahui dapat mengaktifkan beberapa *cellular signaling pathways* yang akan memediasi ekspresi dari COX2 dengan memfasilitasi perekrutan berbagai macam faktor transkripsi ke dalam promotor dari COX2, dimana promotor COX2 mengandung urutan (sequences) untuk mengikat kompleks transkripsi NF- κ B, PEA3 dan AP-1.²⁵

Penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai rujukan penelitian berikutnya yang berkaitan dengan COX-2 dan TNF- α seperti peran penggunaan antiinflamasi pada KNF.

Pada penelitian ini menemukan 22 jaringan karsinoma nasofaring (73.3%) yang menunjukkan overekspresi COX-2 dimana sebaran yang terbanyak pada keadaan tumor yang lanjut (T3-T4 dan N2-N3 masing-masing sebanyak 15 jaringan serta stadium III-IV sebanyak 20 jaringan). Penemuan ini sesuai dengan berbagai penelitian lain maupun literatur, bahwa terjadi peningkatan ekspresi

dari COX-2 pada jaringan kanker namun melalui uji statistik belum menemukan hubungan yang signifikan antara tingkat ekspresi COX-2 dengan karsinoma nasofaring sehingga memerlukan penelitian lain yang lebih lanjut.

Penelitian ini menemukan adanya hubungan ekspresi TNF- α dengan ukuran tumor primer dari karsinoma nasofaring ($p < 0,05$) dimana hal ini sesuai dengan berbagai penelitian yang telah dilakukan terhadap jenis karsinoma lain, akan tetapi pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara ekspresi TNF- α dengan pembesaran kelenjar getah bening sebagai suatu bentuk metastasis ($p > 0,05$) dan stadium tumor ($p > 0,05$).

Berbagai penelitian tentang TNF- α telah dilakukan terhadap berbagai jenis keganasan dan memberikan hasil yang bervariasi, hal ini mungkin terkait dengan peranan ganda dari TNF- α baik sebagai anti-tumoregenik ataupun sebagai pro-tumoregenik sehingga perlu diadakan penelitian yang lebih jauh lagi terhadap peranan TNF- α dalam pertumbuhan dan perkembangan tumor terutama pada karsinoma nasofaring sebagai salah satu jenis keganasan yang paling sering ditemukan pada kepala dan leher.

Penelitian ini menemukan bahwa terdapat korelasi signifikan ekspresi COX-2 dan TNF- α pada karsinoma nasofaring ($p < 0,05$), namun diperlukan penelitian lebih lanjut

untuk dapat memahami peran COX-2 dan TNF- α dalam progresivitas dan prognosis penyakit pada penderita KNF sehingga dapat digunakan untuk memberikan terapi yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1(23):1-5.
2. Wei WI. Nasopharyngeal cancer. In: Bailey BJ, Johnson, JT, Newland SD, ed. *Head and neck surgery otolaryngology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2006. p. 1657-71.
3. Puspitasari D. Gambaran penderita karsinoma nasofaring di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2006-2010. Tesis. Medan: FK USU. 2011.p. 1-79.
4. Huang YT, Sheen TS & Chen CL. Profile of cytokine expression in nasopharyngeal carcinomas. *Cancer Res* 1999; 59:1599-1605.
5. Schetter AJ, Heegaard HHN & Harris CC. Inflammation and cancer: Interviewing microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis* 2010; 1(31):37-49.
6. Aggarwal BB, Shisodia S, Sandur SK, Pandey MK & Sethi G. Inflammation and cancer: How hot is the link?. *Biochem Pharmacol* 2006; 72:1605-21.
7. Muroso 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 cells. *PNAS* 2001; 98(12):6905-10.
8. Pua KC. Nasopharyngeal carcinoma database. *Med J Malaysia* 2008; (63):59-62.
9. Soehartono, Rahaju P & Kentjono, WA. Hubungan antara ekspresi latent membrane protein-1 dengan peningkatan ekspresi epidermal growth factor receptor pada karsinoma nasofaring jenis undifferentiated. *ORLI* 2007; 31(3):1-35.
10. Turkoz FP, Celenkoglu G, Dogu GG, Kalender ME, Coskun U, Alkis N, et al. Risk factors of nasopharyngeal carcinoma in turkey – an epidemiological survey of the anatolian society of medical oncology. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12:3017-21.
11. Wei KR, Xu Y, Liu J, Zhang WJ & Liang ZH. Histopathological classification of nasopharyngeal carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12:1141-7.

12. Licitra L, Bernier J & Cvitkovic E. Cancer of the nasopharynx. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45(2):199-214.
13. Irianiwati A, Ghozali & Yoan I. Hubungan antara ekspresi cyclooxygenase-2 dan reseptor dengan derajat histologis dan stadium karsinoma pada payudara. *Berkala Ilmu Kedokteran* 2006; 38(4):183-8.
14. Gandamihardja S, Firman F. Wirakusumah, Shahib N, Sastramihardja HS & Aziz MF. Peran siklooksigenase dalam pertumbuhan kanker leher rahim, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Departemen Biokimia, Departemen Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjdjaran, Bagian Obsteri dan Ginekologi Klinik Universitas Indonesia. *Jurnal MKB* 2010; 42(4):169-74.
15. Widiastuti. Ekspresi protein BCL-2, CD-44, COX-2 dan VEGF pada karsinoma nasofaring respons tinggi dan respons rendah pasca radioterapi. Disertasi. Surabaya: ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga. Surabaya. 2011.p. 1-6.
16. Tan KB & Putti TC. Cyclooxygenase-2 expression in nasopharyngeal carcinoma: Immunohistochemical findings and potential implications. *J Clin Path* 2005; 58:535-8.
17. Sheen-Chen SM, Chen Wj, Eng HL & Chou FF. Serum concentration of tumor necrosis factor in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43:211-5.
18. Michalaki V, Syrigos K, Charles P & Waxman J. Serum levels of IL-6 and TNF- α correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004; 90:2312-6.
19. Dobrzycka B, Terlikowski SJ, Garbowicz M, Niklińska W, Bernaczyk PS, Nikliński J, et al. Tumor necrosis factor- α and its receptors in epithelial ovarian cancer. *Folia Histochemica Cytobiologica* 2009; 47 (4):609-13.
20. Wu Y & Zhou BP. TNF- α /NF- κ B/snail pathway in cancer cell migration and invasion. *Br J Cancer* 2010; 102:639-44.
21. Garcia TI, Ricote M, Ruiz A, Fraile B, Paniagua R & Royuela M. Role of tumor necrosis factor- α and its receptors in human benign breast lesions and tumors (*in situ* and infiltrative). *Cancer Sci* 2006; 97(10):1044-9.
22. Tesarova P, Kvasnicka J, Umlaufova A, Homolkova H, Jirsa M & Tesai V. Soluble TNF and IL-2 receptors in patients with breast cancer. *Med Sci Monit* 2000; 6(4):661-7.
23. Dobrzycka B, Terlikowski SJ, Kowalczyk O & Kinalski M. Circulating levels of TNF- α and its soluble receptors in the plasma of patients with epithelial ovarian cancer. *Eur Cytokine Network* 2009; 20(3):131-4.
24. Kuwano T, Nakao S, Yamamoto H, Tsuneyoshi M, Yamamoto T, Kuwano M & Ono M. Cyclooxygenase 2 is a key enzyme for inflammatory cytokine-induced angiogenesis. *FASEB J* 2004; 18:300-10.
25. Yang WL, Roland IH, Godwin AK & Xu XX. Loss of TNF α -regulated COX-2 expression in ovarian cancer cells. *Oncogene* 2005; 24: 7991-8002.