

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medis

ISSN 0014-0244 ISSN Print / ISSN Electronic & Online / ISSN	Vol. 21	No. 2	Mar. 2018	Volume Number 21-2	ISSN 0014-0244
---	---------	-------	-----------	-----------------------	-------------------

Disubstitusikan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terbitan ini merupakan bagian dari Volume 21 Nomor 2 Maret 2018

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

<i>Pneumatic Tube</i> terhadap Darah Rutin dan Laktat Dehidrogenase (<i>Pneumatic Tube on Routine Blood Test and Lactate Dehydrogenase</i>) Liong Boy Kurniawan, Asvin Nurulita, Uleng Bahrn	111-114
Biakan Metode <i>Tetrazolium Microplate Assay</i> Terkait Dahak Pasien Terduga Tuberkulosis Paru (<i>Detection in Tetrazolium Microplate Assay Culture Methods from Pulmonary Tuberculosis Suspected Sputum</i>) Rita Rachmayanti, Ida Parwati, Tiene Rostini, Sylvia Rachmayati	115-119
Adiponektin <i>High Molecular Weight</i> dan Kekakuan Vaskular di Penyakit Diabetes Melitus Tipe-2 Terkait Gabungan <i>Glimepiride Metformin</i> Dosis Tetap (<i>High Molecular Weight Adiponectin and Vasculer Thickness in Diabetes Type 2 related to Fixed Dose Combination of Glimepiride and Metformin</i>) Ari Sutjahjo	120-124
Angka Banding Neutrofil/Limfosit di Karsinoma Payudara (<i>Neutrofil/Lymphocyte Ratio in Carcinoma Mammae</i>) Yuly Eko Prasetyo, Uleng Bahrn, Ruland DN. Pakasi	125-129
Agregasi Trombosit dan <i>Mean Platelet Volume</i> dengan Sindrom Metabolik Terkait Kegemukan (<i>Platelet Aggregation and Mean Volume With Metabolic Syndrome in Obesity</i>) Nindia Sugih Arto, Adi Koesoema Aman, Dharma Lindarto	130-134
Diagnosis Tuberkulosis Paru Menurut Kecepatan Pemeriksaan Dahak (<i>Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis Based on Frequency of Sputum Examination</i>) Larissa, Ida Parwati, A K Sugianli	135-137
Ragaman Genetik Gen Polimerase Virus Hepatitis B pada Pasien Hepatitis B Kronik dengan Pengobatan <i>Telbivudin</i> (<i>Genetic variation of Hepatitis B Virus Polymerase gene from chronic hepatitis B infected patient with telbivudine therapy</i>) Gondo Mastutik, Juniastuti, Ali Rohman, Mochamad Amin, Poernomo Boedi Setiawan	138-144
Protein Adhesin 38-kDa Mikobakterium Tuberkulosis dan Sel Makrofag Paru (<i>The 38 kDa Adhesin Protein of Mycobacterium tuberculosis and Macrophage of the Lung</i>) Maimun Zulhaidah A, Rahmawati, Bethasiwi Purbasari, Sumarno	145-152
Pola Bakteri dan Usia Pasien terhadap Prokalsitonin di Pneumonia Komunitas dan Nosokomial (<i>Bacterial Pattern and Patient's Age on Procalcitonin in Community and Hospital Acquired Pneumonia</i>) Coriejati, Mohammad Iqbal, Emmy Hermyanti Pranggono	153-157
<i>Aspergillus Glaucus Group</i> dan <i>Penicillium sp</i> di Ruang Operasi bedah Saraf (<i>Aspergillus Glaucus Group and Penicillium Sp in Neurosurgery Operating Theater</i>) Nurul Hasanah, Nurhayana Sennang, Benny Rusli	158-161

Nilai Diagnostik IgA AntiVCA Antibodi <i>Epstein-barr</i> di Karsinoma Nasofaring (<i>Diagnostic Value of IgA antiVCA Epstein-Barr Antibody in Nasopharyngeal Carcinoma</i>) Betty Agustina Tambunan, Aryati, Windu Nafika	162–169
Uji Glukosa Darah antara Metode Heksokinase dengan Glukosa Oksidase dan Glukosa Dehidrogenase di Diabetes Melitus (<i>Blood Glucose Test Between Hexokinase With Glucose Oxidase and Glucose Dehydrogenase Methods in Diabetes mellitus</i>) Baharuddin, Asvin Nurulita, Mansyur Arif	170–173
B-thalassemia Trait Menggunakan Elektroforesis Mikrokapiler (<i>β-Thalassemia Trait Using Capillary Electrophoresis</i>) Nuryanti, Ratna Akbari Ganie, Adi Koesoema Aman	174–178
Lipoprotein(a) dan Kebahayaan Sindrom Koroner Akut {(<i>Lipoprotein(a) in Acute Coronary Syndrome</i>)} Ira Puspitawati, Setyawati, Dyah Wulan Anggrahini, Diah Saraswati, Aisyah Ratna Yuniarti	179–182
Kadar D-Dimer Plasma di Strok Iskemik Akut (<i>D-Dimer Plasma Levels in Ischemic Stroke</i>) Yessi Mayke, Adi Koesoema Aman, Y. Anwar	183–186
Adrenomedulin di Karsinoma Payudara dengan Metastasis (<i>Adrenomedullin's in Breast Cancer With Metastatic State</i>) Stefanus Lembar	187–190
Suhu Penyimpanan Kreatinin dan Asam Urat dalam Air Kemih Selama 24 Jam (<i>Storage Temperature For 24 Hours of Uric Acid in Urine</i>) AAN. Subawa, Sianny Herawati, I Nyoman Wandu, I Wayan Putu Sutirta Yasa, Tjokorda Gede Oka	191–195
TELAAH PUSTAKA	
Penyakit Virus Ebola (<i>Ebola Virus Disease</i>) Henny Elfira Yanti, Aryati	195–201
LAPORAN KASUS	
Malaria Kongenital (<i>Congenital Malaria</i>) Sri Wahyunie S, Nurhayana Sennang, D. Daud, Mansyur Arif	202–207
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	208–209

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 21 No. 2 Maret 2015

Sidarti Soehita, Jusak Nugraha, J.B. Soeparyatmo, Maimun Z. Arthamin,
Kusworini Handono, Rahayuningsih Dharma, July Kumalawati, Tahono, Rismawati Yaswir, Mansyur Arif

NILAI DIAGNOSTIK IgA ANTIVCA ANTIBODI EPSTEIN-BARR DI KARSINOMA NASOFARING

(Diagnostic Value of IgA antiVCA Epstein-Barr Antibody in Nasopharyngeal Carcinoma)

Betty Agustina Tambunan, Aryati, Windu Nafika

ABSTRACT

Early diagnosis of nasopharyngeal carcinoma (NPC) is difficult, so most patients arrived already in an advanced stage. The biopsy as the gold standard for the diagnosis of NPC at an early stage also have limitations. Epstein-Barr virus as the cause of NPC is paving the way for early diagnosis was through serological method. The purpose of this study is to know the diagnostic value of IgA antiviral capsid antigen (VCA) Epstein-Barr antibody for NPC by analyzing it. The samples were NPC patients and others whom have head-neck malignancies arrived in the Oncology Outpatient Clinic, Dr. Soetomo Hospital. Their sera were examined for IgA antiVCA Epstein-Barr antibody using ELISA method and then analyzed for its diagnostic value using the 2x2 table with a 95% confidence interval. IgA antiVCA cutoff was determined by ROC. The results show that the diagnostic value of IgA antiVCA Epstein-Barr antibody have the sensitivity and specificity around 93.3% and 93.8%, respectively. Positive predict value was 96.6% and the negative one was 88.2%, while the diagnostic efficiency was 93.5%. The positive likelihood ratio was 14.9 times and the negative was only 0.07. The cut off value of IgA antiVCA according ROC was 13.45 U/mL with AUC 97.9%. Based on this study, can be concluded that IgA antiVCA Epstein-Barr antibody showed an excellent validity in supporting the diagnosis of NPC. However, the researchers needed further research to know the obtainable early stage of NPC.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma, IgA antiVCA Epstein-Barr antibody, diagnostic value

ABSTRAK

Diagnosis dini karsinoma nasofaring (KNF) sulit, sehingga sebagian besar pasien datang sudah tahapan lanjut. Pengambilan jaringan sebagai baku emas diagnosis KNF juga memiliki keterbatasan pada tahapan dini. Epstein-Barr sebagai penyebab karsinoma nasofaring membuka jalan ke arah diagnosis dini melalui pemeriksaan serologis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui nilai diagnostik IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr di KNF dengan menganalisisnya. Sampel adalah pasien pengidap KNF dan yang terkait keganasan kepala-leher lainnya yang datang di Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Serum diperiksa kandungan IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr menurut metode ELISA, kemudian dianalisis nilai diagnostik IgA antiVCA menggunakan tabel 2x2 dengan selang kepercayaan 95%. Cut off IgA antiVCA ditentukan dengan kurva ROC. Nilai diagnostik IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr menunjukkan kepekaan dan kekhasan 93,3% dan 93,8%. Nilai ramal positif 96,6% dan yang negatif 88,2% serta keberhasilan diagnostik 93,5%. Positive Likelihood ratio sebesar 14,9 kali dan negative likelihood ratio hanya 0,07 kali. Nilai cut off IgA antiVCA menurut ROC yaitu 13,45 U/mL dengan AUC 97,9%. Didasari telitian ini, nilai diagnostik IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr mempunyai kesahihan yang sangat baik untuk menunjang diagnosis KNF. Penelitian lanjutan diperlukan untuk KNF tahapan awal.

Kata kunci: Karsinoma nasofaring, IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr, nilai diagnostik

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang berasal dari sel epitel mukosa nasofaring atau kelenjar yang terdapat di situ dan merupakan tumor ganas daerah kepala dan leher terbanyak yang ditemukan di Indonesia. Diagnosis dini KNF sulit dilakukan karena letaknya yang tersembunyi serta berhubungan dengan banyak daerah penting di dalam tengkorak ke lateral maupun ke posterior leher.¹

KNF di Indonesia menduduki urutan keempat (4) di antara semua penyakit kanker setelah yang terkait rahim, payudara dan kulit, dengan kejadian sekitar 6,2 setiap 100.000 penduduk. KNF di bagian Telinga Hidung Tenggorok (THT) yang ada di Indonesia. Penyakit tersebut menduduki peringkat pertama kanker di daerah kepala leher dengan perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 2–3:1.¹⁻³

Diagnosis awal KNF sangat penting karena keberhasilan pengobatan sangat bergantung pada

tahapan penyakit. Peramalan perjalanan penyakit pasien KNF sangat bergantung pada tahapan klinis saat diagnosis dilakukan. Lebih dari 80% keberhasilan pengobatan terjadi pada tahapan awal. Sebagian besar pasien datang sudah dalam keadaan tahapan lanjut.³ Penelitian di Poliklinik Onkologi Departemen/SMF Ilmu Kesehatan THT-KL RSUD Dr. Soetomo tahun 1997 ditemukan sebanyak 89% pasien KNF yang berobat sudah dalam tahapan lanjut, yaitu peringkat ketiga (III) sebanyak 12% dan yang keempat (IV) sebanyak 77%. Pada bulan Januari 1998 sampai Desember 1999 di rumah sakit yang sama ditemukan KNF tahapan kesatu (I): 1,74%, yang kedua (II): 3,14%, yang ketiga (III): 20,62% dan yang keempat (IV): 74,47%.⁴

Virus *Epstein-Barr* (EBV) sebagai faktor penyebab penyakit KNF telah membuka jalan ke arah upaya diagnosis dini. Pemeriksaan keberadaan EBV dapat dilakukan dengan memeriksa beban virus dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan serologis. Beberapa pusat rumah sakit pendidikan telah menggunakan pemeriksaan serologis sebagai upaya diagnosis dini KNF. Pemeriksaan pusat sebagai petanda tumor KNF saat ini telah tersedia. Petanda tumor ini yang telah dibuktikan oleh beberapa peneliti berguna untuk menunjang diagnosis KNF. Pemeriksaan pusat tersebut salah satunya adalah pemeriksaan antibodi EBV terhadap *Viral Capsid Antigen* (VCA). Titer anti virus *Epstein-Barr* pasien KNF ditemukan cukup tinggi. Peningkatan IgA antiVCA dapat terlihat antara 16–41 bulan sebelum KNF terjadi, sehingga sangat penting untuk penyaringan dan deteksi dini.^{1,5}

Biopsi merupakan baku emas untuk diagnosis KNF. Tindakan ini bersifat menyakitkan dan sulit dilakukan karena tempatnya yang sulit. Biopsi sangat bergantung kepada besar jaringan, keahlian orang yang melakukan serta pembaca hasilnya. Hasil biopsi dapat saja negatif meskipun secara klinis sudah menunjukkan penderita mengidap KNF. Pemeriksaan terhadap keberadaan infeksi EBV dengan PCR dapat diketahui beban virus, tetapi pemeriksaan ini memerlukan tenaga terampil dan berbiaya mahal. Sehingga diperlukan pilihan pemeriksaan yang lebih mudah dan berbiaya murah untuk mengetahui keberadaan infeksi EBV.

Pemeriksaan serologis terhadap penyebab terbesar KNF yaitu infeksi infeksi EBV sudah tersedia. Pemeriksaan ini tidak bersifat menyakitkan dan mudah dilakukan. Salah satu pemeriksaan serologis yang digunakan yaitu IgA antiVCA dengan metode *Immunofluorescent Assay* (IFA) dan yang terkait *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Metode IFA masih digunakan secara luas dan dianggap sebagai baku emas dalam pemeriksaan serodiagnosis KNF. Kelemahan cara ini adalah keberadaan ragam yang besar antar pelaksanaan di laboratorium dan memerlukan waktu yang lama, berdasarkan

pengalaman dan tidak cocok untuk jumlah sampel yang banyak. Metode ELISA sekarang telah banyak digunakan dan memberikan kepekaan dan kekhasan yang lebih baik dibandingkan dengan IFA dan cocok untuk diterapkan dengan sampel yang lebih besar.⁶ Sampai saat ini belum ada data nilai diagnostik pemeriksaan serologis terhadap IgA antiVCA antibodi *Epstein-Barr* di pasien KNF di Surabaya yang melatarbelakangi peneliti untuk melakukan kajian ini.

METODE

Penelitian merupakan kajian deskriptif analitik dengan rancangan potong silang. Penelitian dilakukan mulai dari bulan Mei sampai dengan Oktober 2013. Subjek penelitian adalah pasien pengidap keganasan kepala leher yang datang berobat ke Poliklinik Onkologi THT-KL. Mereka dibagi menjadi dua (2) kelompok yaitu: KNF sebagai kelompok kasus dan yang bukan sebagai pembanding yang memenuhi patokan penerimaan sampel. Patokan penerimaan sampel yaitu: pasien baru yang belum mendapatkan pengobatan baik yang kemoterapi maupun yang dengan radioterapi dan berlaku untuk: semua umur, jenis kelamin, tahapan dan jenis histopatologis serta bersedia menandatangani surat persetujuan tindakan. Subjek bukan pengidap KNF melainkan pasien dengan keganasan kepala-leher lainnya seperti: karsinoma laring, tonsil, sinonasal, lidah, orofaring dan hipofaring. Diagnosis KNF dan keganasan kepala-leher lainnya ditetapkan oleh dokter spesialis THT-KL yang didukung pemeriksaan histopatologis. Subjek sampel KNF sebanyak 30 buah terkait KNF dan 16 yang bukan KNF.

Spesimen pemeriksaan berupa serum penderita yang dikumpulkan dan disimpan pada -20°C sampai pemeriksaan dilakukan. Serum yang diperlukan untuk pemeriksaan IgA antiVCA EBV sebanyak 100 µL. Pemeriksaan IgA antiVCA EBV dilakukan dengan metode *sandwich Enzymed-linked immunosorbent assay* (tanpa alat). Perangkat IgA antiVCA EBV yang dipakai adalah Virolisa EBV VCA IgA (*PT. Indec Diagnostics*) dengan no lot HEBA-220A. *Optical Density* (OD) diukur dengan fotometer pada 450 nm dengan *ELISA reader*. IgA antiVCA dinyatakan positif bila >12 U/mL berdasarkan petunjuk pabrik.

Pengawasan ketepatan pemeriksaan IgA antiVCA dikerjakan dengan bahan pengendali positif dan negatif dari perangkat reagen. Kendali positif dan negatif sesuai dengan pengkhasan yang telah ditentukan oleh pabrik pembuat menunjukkan bahwa reagen dalam keadaan baik. Uji ketepatan dilakukan dengan melakukan penyalinan. Uji ketidakjelasan dari

perangkat reagen ini didapatkan Simpang Baku (SB) 0,36.

Pengumpulan data dilakukan dalam lembar pengumpulan data. Semua data yang terkumpul dari penelitian disusun dalam bentuk tabel, diagram dan grafik. Data terkait golongan disajikan dalam kekerapan atau persentase dan data bilangan disajikan dalam median \pm SB. Kepekaan, kekhasan, nilai ramal negatif, keberhasilangunaan diagnostik, *likelihood ratio* (+) dan yang (-) pemeriksaan IgA antiVCA EBV dianalisis menggunakan tabel 2×2 dengan selang kepercayaan 95%.

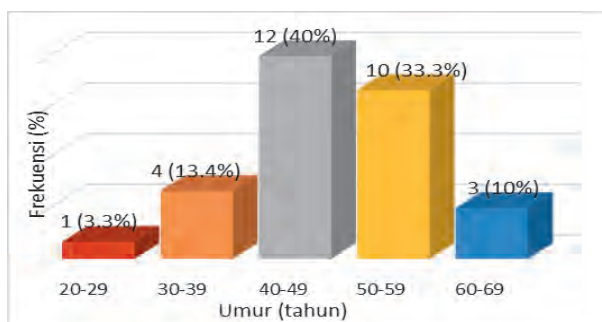
Nilai *cut off* IgA antiVCA antibodi EBV di KNF didapatkan dari kurva *Receiver Operating Characterized* (ROC). Perhitungan statistik terhadap IgA antiVCA antibodi *Epstein-Barr* untuk setiap variabel dengan menggunakan uji berbeda. Uji berbeda yang digunakan adalah uji Mann-Whitney dan *Kruskal Wallis*. Uji ini digunakan karena data menunjukkan bukan terkait tolok ukur.

HASIL DAN PEMBAHASAN

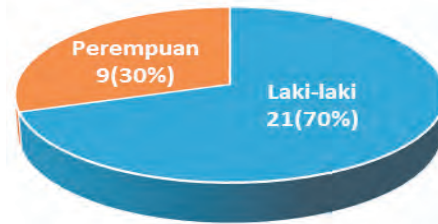
Ciri kelompok KNF

Penelitian dilakukan antara bulan Mei–Oktober 2013 dengan besar sampel pasien KNF yang memenuhi patokan penerimaannya adalah 30. Umur rerata sampel dengan KNF 48, adalah 43 tahun (SB 9,61), dengan rentang umur berkisar antara 23 sampai dengan 68 tahun. Kelompok KNF terbanyak terdapat pada rentang antara umur 40–49 tahun (40%) (lihat Gambar 1).

Penelitian ini menemukan kasus KNF terbanyak yang dijumpai di kelompok usia antara 40–49 tahun (40,5%). Hal ini sesuai dengan muatan kepustakaan yang menyatakan bahwa KNF lebih sering terjadi pada usia dasawarsa keempat.⁷ Penelitian oleh Mulyarjo⁸ dari data Bagian Onkologi THT RSU Dr. Soetomo Surabaya, selama tahun 2000–2002, mendapatkan



Gambar 1. Penyebaran kelompok KNF (n= 30) berdasarkan umur



Gambar 2. Penyebaran kelompok KNF (n=30) berdasarkan jenis kelamin

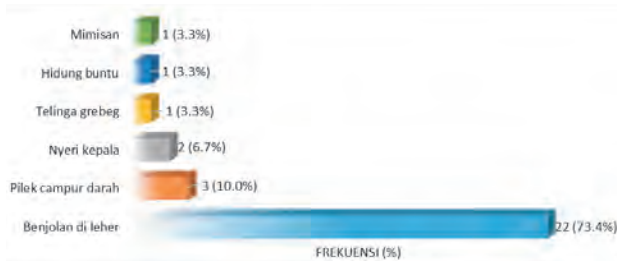
kejadian KNF tertinggi di kelompok yang berusia antara 41–50 tahun.⁸

Kumar⁹ dan Jia¹⁰ menyebutkan pola sebaran umur di KNF beragam sesuai dengan kejadian di daerah berkebahayaan tinggi atau rendah KNF. Kejadian KNF di daerah berkebahayaan tinggi mencapai puncak pada usia antara 50–59 tahun, sedangkan di yang rendah seperti Amerika Serikat ditemukan terbanyak pada umur lebih tua (≥ 65 tahun). Puncak kejadian lebih tinggi pada usia lebih muda menunjukkan bahwa pajanan terhadap bahan karsinogen sudah terjadi lebih awal, seperti halnya di daerah endemik yaitu kebiasaan memakan ikan asin sejak kecil dan makanan berpengawet.¹¹

Jumlah sampel karsinoma nasofaring yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan dengan perbandingan 2,2 : 1 (lihat Gambar 2).

Hasil ini sesuai dengan beberapa laporan dari telitian baik di Indonesia maupun di luarnya. Angka kejadian KNF disebutkan dalam kepustakaan lebih tinggi di laki-laki dibandingkan dengan perempuan yang berangka banding 2–3 : 1. Perbedaan kejadian KNF di kelompok jenis kelamin ini kemungkinan disebabkan karena perbedaan dalam kebiasaan dan gaya hidup seperti merokok atau karena perbedaan biologis antara laki-laki dan perempuan.^{1,7,10,12} Keluhan utama yang paling banyak dirasakan pasien KNF adalah benjolan di leher sebanyak 22/30 (73,4%) dan kemudian diikuti dengan selesma campur darah sebanyak 3/30 (10%), nyeri kepala sebanyak 2/30 (6,7%) serta keluhan telinga bergetar, hidung tersumbat dan hidung mengeluarkan darah sebanyak masing-masing 1/30 (3,3%) (Gambar 3).

Benjolan ini merupakan pembesaran kelenjar getah bening. Benjolan ini tidak dirasakan nyeri, sehingga sering diabaikan pasien. Metastasis tumor ke kelenjar getah bening leher sering terjadi. Pembesaran kelenjar getah bening leher merupakan gejala utama yang mendorong pasien datang ke dokter. Hal ini sesuai dengan muatan kepustakaan yang menyebutkan bahwa kebanyakan pasien KNF datang ke rumah sakit dengan keluhan utama benjolan di leher.^{1,8,13,14}



Gambar 3. Sebaran kelompok KNF berdasarkan keluhan utama

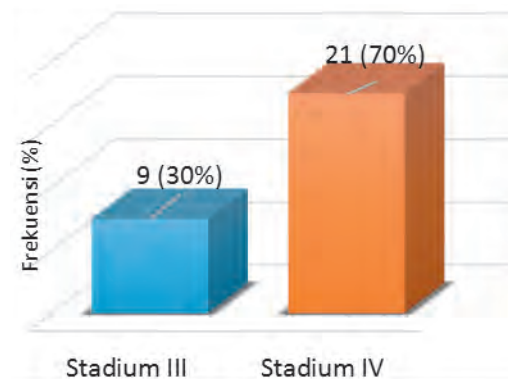


Gambar 4. Sebaran kelompok KNF berdasarkan jenis histopatologi

Gambaran histopatologis KNF terbanyak di kelompok KNF ini yaitu berbentuk WHO jenis III sebanyak 27 (90%) (lihat Gambar 4). Telitian di tempat lain juga menunjukkan gambaran histologis yang tidak jauh berbeda. Telitian di Surabaya sebelumnya pada tahun 2000 menemukan bentuk WHO jenis I sebanyak 9,32%, yang bentuk II sebanyak 10,84% dan yang bentuk III sebanyak 79,84%.²¹

Sebaran geografis KNF berdasarkan jenis histopatologinya antar wilayah beragam. Sebagian besar jenis KNF di daerah berkebahayaan tinggi adalah karsinoma jenis nonkeratin dan tidak berdiferensiasi. Daerah dengan angka kejadian KNF rendah, jenis yang utama adalah karsinoma sel skuamosa berkeratin.⁷ Data dari Badan Registrasi Kanker selama lima (5) tahun (1996–2000) di Surabaya, jenis KNF yang terbanyak adalah tidak berdiferensiasi. sebesar 86% (WHO jenis III).¹⁶ Hal ini berkaitan dengan penyebab penyakit KNF WHO jenis III yang berkaitan erat dengan infeksi EBV.

KNF WHO jenis I pada penelitian ini tidak ditemukan. Daerah dengan kebahayaan rendah KNF sebagian besar adalah WHO jenis I yang diduga penyebabnya adalah kebiasaan merokok dan minum alkohol. Indonesia termasuk negara dengan daerah berkebahayaan KNF tinggi dan KNF WHO jenis III



Gambar 5. Sebaran kelompok KNF berdasarkan tahapan

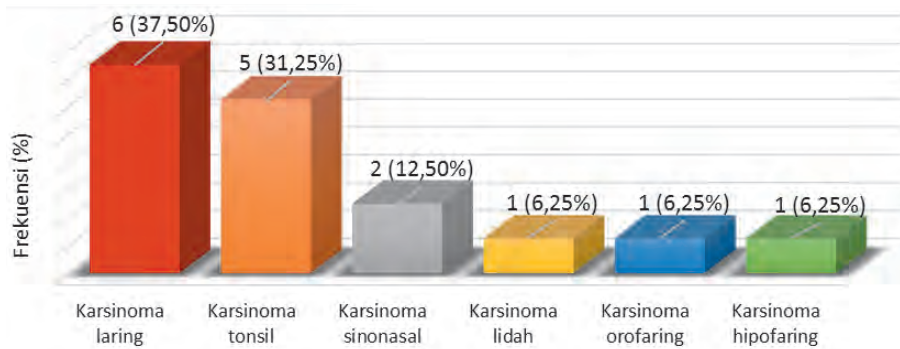
yang banyak diduga merupakan penyebab utamanya adalah infeksi EBV. Dalam kepustakaan termuat bahwa KNF yang dihubungkan dengan infeksi *EBV* adalah jenis yang tidak berdiferensiasi (WHO jenis III) dan nonkeratinisasi (WHO jenis II).^{17,18} Hasil meneliti ini mendukung teori bahwa penyebab penyakit KNF WHO jenis II dan III adalah infeksi EBV.

Sebagian besar kelompok KNF tahapan lanjut adalah peringkat ke IV yaitu sebanyak 21/30 (70%), sedangkan yang ke III sebanyak 9/30 (30%) (lihat Gambar 5).

Tahapan awal tidak ditemukan pada penelitian ini. Hal ini sesuai dengan muatan kepustakaan yang mencantumkan bahwa kebanyakan pasien KNF datang berobat setelah mencapai tahapan lanjut (peringkat III dan IV), yang berarti telah terjadi penyebaran tumor ke kelenjar getah bening regional dan bahkan metastasis yang jauh.^{1,8}

Faktor yang menyebabkan pasien KNF datang berobat sudah tahapan lanjut yaitu saat bergejala penyakit pada peringkat awal tidak khas, letak dalam tubuh yang tersembunyi saat pemeriksaan, menyebabkan hasil biopsi yang seringkali negatif terutama tumor yang sangat kecil (karsinoma tersembunyi) dan prasarana yang belum memadai untuk menetapkan diagnosis pada tahapan awal dan dari faktor pasien yaitu faktor ekonomi, kurangnya pengetahuan tentang gejala awal, kepercayaan penyakit dapat disembuhkan melalui pengobatan alternatif, takut menjalani pengobatan medis (tindakan bedah) dan lain-lain.

Besar kelompok bukan KNF adalah sebanyak 16 kasus terkait keganasan kepala leher. Umur rerata sampel adalah 51,5 tahun (SB 13,48) dengan rentang umur antara 23–71 tahun. Jumlah sampel yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 10 orang dan perempuan enam (6) orang. Sebaran kelompok bukan KNF dapat dilihat dalam Gambar 6.



Gambar 6. Sebaran kelompok bukan KNF berdasarkan diagnosis (n=16)

Pasien karsinoma bukan KNF yang didapatkan pada penelitian ini adalah pengidap keganasan kepala leher yang lain seperti: karsinoma laring, tonsil, sinonasal, lidah, orofaring dan hipofaring. Hal ini disebabkan karena gejala klinik lanjut yang ditimbulkan di pasien ini hampir sama dengan gejala klinik KNF. Laporan dari beberapa rumah sakit pendidikan di Indonesia menyebutkan bahwa karsinoma laring menempati peringkat antara 3–4 dari semua keganasan di bidang THT-KL. Jumlah pasien karsinoma laring di SMF THT-KL RSUD Dr. Soetomo cenderung meningkat dari tahun ke tahun.

Seropositif dan Median IgA AntiVCA antibodi Epstein-Barr di KNF dan yang Bukan

Seropositif dikatakan demikian bila kadar IgA antiVCA sebanyak >12 U/mL. Berdasarkan data tersebut, didapatkan seropositif IgA antiVCA di kelompok KNF sebanyak 28/30 (93,3%) dengan median IgA antiVCA) 53,05 U/mL. Seropositif di kelompok bukan KNF didapatkan sebanyak 1/16 (6,25) dengan median IgA antiVCA 6,16 U/mL (lihat Tabel 1).

Berbagai hasil meneliti menunjukkan banyak perbedaan. Telitian oleh Tiwawech¹⁹ di Thailand mendapatkan seropositif IgA antiVCA sebesar 68,4% di KNF dan 0% di keganasan yang lain. Kemungkinan perbedaan hasil ini disebabkan karena patokan sampel dan cara memeriksa yang digunakan berbeda-beda.

Seropositif IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr di kelompok bukan KNF ditemukan di seorang (1) pasien karsinoma tonsil dengan jenis karsinoma yang tidak dapat dibedakan. Karsinoma tonsil termasuk dalam salah satu keganasan yang memiliki gambaran menyerupai KNF yang tidak dapat dibedakan yang disebut dengan *lymphoepiteliomas* atau *undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type*. Jenis ini juga terkait dengan infeksi EBV.²⁰

Median IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr di kelompok KNF lebih tinggi yaitu sebanyak $54,25 \pm 27,57$ U/mL dibandingkan dengan kelompok bukan KNF yaitu sebanyak $5,05 \pm 3,93$ U/mL. Berdasarkan perhitungan statistik didapatkan perbedaan bermakna IgA antiVCA antara kelompok KNF dan yang bukan ($p=0,001$).

Indonesia merupakan negara endemis EBV, tetapi tidak semua orang yang pernah terinfeksi EBV akan berkembang menjadi KNF, artinya EBV secara sendiri masih belum dapat mengimbas pengalihan bentuk keganasan dari sel mukosa nasofaring. Pengalihan bentuk sel baru terjadi bila EBV mengalami aktivasi lebih dulu. Aktivasi EBV terjadi karena faktor pendukung lain. Kebiasaan memakan ikan asin atau makanan yang mengandung garam tinggi secara terus-menerus mulai dari masa anak-anak merupakan perantara utama yang dapat mengaktifkan virus ini, sehingga menimbulkan KNF. Faktor pendukung lain yang dapat mengaktifkan EBV yaitu pajanan bahan kimia, sinar ultra violet dan hormon.^{9,21}

Tabel 1. Seropositif dan median IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr di kelompok KNF dan yang bukan

IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr	Kelompok	
	KNF (n=30)	Bukan KNF (n=16)
% positif *	28/30 (93,3%)	1/16 (6,25%)
Median (U/mL)	54,25	5,05
Simpang baku	27,57	3,93
Nilai rentang	6,1-99,5	1,9-16,8

* Seropositif bila kadar IgA antiVCA sebanyak >12 U/mL

Uji Mann-Whitney $p=0,001$

Pada penelitian ini ditemukan kadar IgA antiVCA antibodi *Epstein-Barr* yang tinggi di KNF. Hasil ini dapat digunakan untuk membedakan KNF dengan keganasan kepala leher lainnya atau orang sehat yang menunjang bahwa penyebab penyakit KNF tampaknya yang terdapat di Surabaya adalah karena infeksi EBV.

Muatan kepustakaan menyebutkan bahwa IgA antiVCA di KNF lebih tinggi daripada kelompok pasien: keganasan kepala leher lainnya, tumor organ tubuh lainnya, bahkan di kelainan nasofaring yang lain sekalipun.^{1,19}

Seropositif dan rerata IgA antiVCA antibodi *Epstein-Barr* di KNF berdasarkan jenis histopatologi

Tabel 2 menunjukkan seropositif IgA antiVCA antibodi *Epstein-Barr* di WHO jenis II sebanyak 2/3 (66,7%) dengan median IgA antiVCA 19,2±40,62 U/mL. Seropositif IgA antiVCA antibodi *Epstein-Barr* di WHO jenis III sebanyak 26/27 (96,2%) dengan rerata IgA antiVCA 56,8±26,13 U/mL.

Dalam Tabel 2 bahwa seropositif IgA antiVCA antibodi *Epstein-Barr* tertunjuk di WHO jenis II sebanyak 2/3 (66,7%) dengan median IgA antiVCA 19,2±40,62 U/mL. Seropositif IgA antiVCA antibodi *Epstein-Barr* di WHO jenis III sebanyak 26/27 (96,2%) dengan reratanya (IgA antiVCA) 56,8±26,13 U/mL.

Karsinoma nasofaring WHO jenis I tidak ditemukan pada penelitian ini. Median IgA antiVCA WHO jenis II lebih rendah daripada yang III. Pada perhitungan statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna IgA antiVCA di kedua kelompok ini (p=0,254). Hasil ini juga mendukung bahwa KNF WHO jenis II ternyata juga berkaitan dengan infeksi EBV.

WHO jenis II dan III di karsinoma nasofaring berkaitan erat dengan infeksi virus *Epstein-Barr*. Infeksi *Epstein-Barr* biasanya tidak ditemukan di KNF WHO jenis I terutama di daerah bukan endemik. Pada penelitian ini tidak ditemukan KNF WHO jenis I. Menurut data telitian sebelumnya di Surabaya didapatkan WHO jenis I sebanyak 9,32%, yang II sebanyak 10,84% dan yang III sebanyak 79,84%.¹⁵

Seropositif dan Median IgA AntiVCA Antibodi *Epstein-Barr* berdasarkan tahapan KNF

Seropositif IgA antiVCA di tahapan III sebanyak 8/9 (88,8%) dengan median 52,1±32,43 U/mL. Seropositif IgA antiVCA di tahapan IV sebanyak 20/21 (95,2%) dengan median 54,25±24,83 U/mL (lihat Tabel 3).

Tahapan I dan II di kelompok ini tidak ditemukan. Data menunjukkan bahwa IgA antiVCA pada KNF tahapan IV lebih tinggi daripada yang peringkat II. Perhitungan statistik di kelompok tahapan III dan IV tidak didapatkan perbedaan bermakna IgA antiVCA di kedua kelompok (p=0,966).

Penelitian Shao²² menemukan rerata titer IgA antiVCA di tahapan lanjut lebih tinggi daripada yang awal (1:424 vs 1:246). Dalam kepustakaan dimuat, bahwa titer IgA antiVCA akan meningkat sesuai dengan perjalanan penyakit, makin lanjut penyakit atau tahapannya, maka makin tinggi titernya. Titer IgA antiVCA setelah radiasi akan menurun dan akan meningkat lagi bila terjadi kekambuhan.²⁴

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak ditemukan tahapan awal (peringkat I dan II), sehingga tidak dapat dibedakan kadar IgA antiVCA ini dengan yang awal. Hal ini dimungkinkan karena tempat penelitian yang merupakan pelayanan kesehatan tingkat tiga,

Tabel 2. Seropositif dan median IgA antiVCA antibodi *Epstein-Barr* di KNF berdasarkan jenis histopatologi

IgA antiVCA antibodi <i>Epstein-Barr</i>	Kelompok	
	WHO jenis II (n=3)	WHO jenis III (n=27)
% positif	2/3 (66,7%)	26/27 (96,2%)
Median (U/mL)	19,2	56,8
Simpang baku	40,62	26,13
Nilai rentang	6,1–82,1	7,8–99,5

* Seropositif bila kadar IgA antiVCA sebanyak >12 U/mL
Uji Mann Whitney p = 0,254

Tabel 3. Seropositif dan rerata IgA antiVCA antibodi *Epstein Barr* berdasarkan tahapan

IgA antiVCA antibodi <i>Epstein-Barr</i>	Kelompok	
	Tahapan III (n=9)	Tahapan IV (n=21)
% positif	8/9 (88,9%)	20/21 (95,2%)
Median (U/mL)	52,1	54,25
Simpang baku	32,43	24,83
Nilai rentang	6,1–91,4	7,8–99,5

* Seropositif bila kadar IgA antiVCA sebanyak >12 U/mL
Uji Mann-Whitney p=0,966

dan waktu melakukannya yang terbatas serta jumlah sampel yang memenuhi patokan. Pada penelitian ini tidak dapat menemukan bahwa kadar IgA antiVCA ini meningkat sesuai perjalanan penyakit.

Nilai diagnostik IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr di KNF

Nilai diagnostik IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr seperti terlihat di Tabel 4 menunjukkan kepekaan dan kekhasan diagnostik 93,3% dan 93,8%.

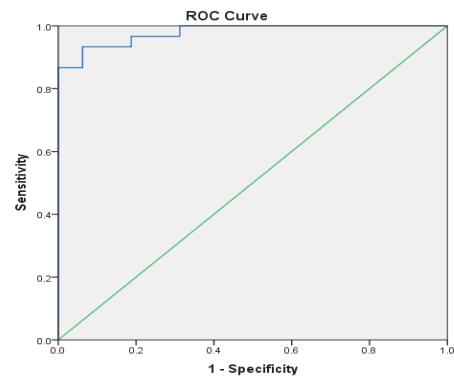
Penelitian yang lain mendapatkan angka yang beragam. Telitian oleh Wong²³ di Malaysia menemukan kepekaan IgA antiVCA 89% dan kekhasan 98%. Telitian oleh Teresa²⁴ di New York mendapatkan kepekaan IgA antiVCA 90,6%, kekhasan 53,7%, nilai ramal positif 33,7% dan yang negatif 95,7%. Shan²⁵ menemukan IgA antiVCA KNF memiliki kepekaan 91% dan kekhasan 92%. Tang²⁶ mendapatkan kepekaan IgA antiVCA 92,6%, kekhasan 94,9%, nilai ramal positif 96,8% dan yang negatif 88,6%. Ragaman hasil meneliti ini dapat disebabkan karena patokan sampel termasuk pemilihan kelompok pembanding, geografis dan cara memeriksa yang digunakan berbeda. Dari sampel pada penelitian ini yang ditemukan adalah pasien KNF tahapan lanjut dan kajian ini menggunakan metode ELISA, sedangkan beberapa telitian yang sudah ada sebelumnya menggunakan IFA.

Penelitian ini belum dapat menyimpulkan bahwa pemeriksaan IgA antiVCA EBV dapat digunakan untuk diagnosis dini, karena sampel kajian ini adalah pasien dengan KNF tahapan lanjut dan subjek orang sehat tidak diperiksa. Pemeriksaan IgA antiVCA EBV diharapkan dapat digunakan sebagai pemeriksaan penunjang diagnostik untuk menetapkan diagnosis KNF, terutama jika secara klinis kegiatan tersebut mendukung, tetapi temuan histopatologisnya negatif oleh karena keterbatasannya.

Tabel 4. Nilai diagnostik IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr di KNF

Analisis statistik	IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr (selang kepercayaan 95%)
Kepekaan diagnostik (%)	93,3% (83,0–96,5)
Kekhasan diagnostik (%)	93,8% (74,3–99,7)
Nilai ramal positif (%)	96,6% (85,8–99,8)
Nilai ramal negatif (%)	88,2% (69,9–93,8)
Keberhasilan-gunaan diagnostik (%)	93,5% (79,9–97,9)
LR (+)	14,9 (2,23–99,85)
LR (-)	0,07 (0,04–0,23)

LR: Likelihood Ratio



Gambar 5. Nilai cut off IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr KNF tahapan lanjut

Nilai Cut off IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr KNF

Penelitian ini mencari cut off terbaik IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr untuk mengetahui KNF melalui kurva ROC.

Nilai cut off terbaik IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr untuk KNF pada penelitian ini, yaitu sebanyak 13,45 U/mL dengan kepekaan 93% dan kekhasan 87%. Dan Area Under Curve (AUC) didapatkan 97,9%.

Nilai cut off ini tidak berbeda jauh dengan yang telah ditentukan dari perangkat reagensinya sendiri. Nilai cut off pada penelitian ini tidak dapat digunakan secara menyeluruh, karena hanya untuk di KNF tahapan lanjut saja. Penelitian dengan jumlah sampel yang besar dan serbasama untuk semua tahapan diperlukan untuk memperoleh cut off IgA antiVCA.

Beberapa keterbatasan penelitian ini antara lain penderita di kajian ini hanya tahapan lanjut saja yaitu peringkat III dan IV. Dengan demikian nilai diagnostik ini hanya menunjukkan yang untuk stadium lanjut KNF dan pemeriksaan yang untuk mengetahui beban virus (viral load) tidak dilakukan, sehingga tidak dapat diketahui keberadaan hubungan timbal-balik antara beban virus dan kadar IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr.

SIMPULAN DAN SARAN

IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr di KNF memiliki kesahihan yang baik, sehingga dapat digunakan sebagai pemeriksaan penunjang untuk diagnosis KNF yang mudah dikerjakan dan cukup murah.

Para peneliti berpendapat diperlukan kaji lebih lanjut hal yang ditemukan tersebut di atas, untuk memperoleh data nilai diagnostik IgA antiVCA antibodi Epstein-Barr pada tahapan awal, sehingga nilainya ini dapat digunakan sebagai sarana diagnosis penunjang

KNF yang mudah dikerjakan dan dapat dilakukan di tempat pelayanan kesehatan lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roezin A, Adham M. Karsinoma nasofaring dalam buku ajar ilmu kesehatan telinga hidung tenggorok, Ed keenam., Editor: Soepardi EA, Iskandar N, Jakarta, FKUI, 2007; 182–187.
2. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, Tan, Tan IB, Middeldorp JM. 'Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiologi, incidence, signs and symptoms at presentation', Chinese journal of cancer, 2012; 31 (4): 185–196.
3. Chan JKC, Bray F, McCarron P, Foo W, Lee AWM, Yip T, Kuo TT, Pilch BZ, Wenig BM, Huang D, Lo KW, Zeng YX, Jia WH. Nasopharyngeal carcinoma, in: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidrasky D editors. WHO classification of tumours: Pathology and genetics head and neck tumours. Lyon: IARC Press, 2005; 85–97.
4. Kentjono WA. Deteksi dini karsinoma nasofaring, Konker VII pertemuan ilmiah tahunan IX PDS patologi klinik, Surabaya, 2012; 31–44.
5. Tobing DL, Kresno SB, Dewi SS, Aswaldi A, Budianto K, Cita HM. Makna pengukuran anti EBV & DNA dalam sirkulasi pada penatalaksanaan KNF, Konker VII pertemuan ilmiah tahunan IX PDS patologi klinik, Surabaya, 2012; 45–51.
6. Paramita DK, Fachiroh J, Haryana SM, Middeldorp JM. 'Two-step Epstein-Barr virus immunoglobulin A enzyme-linked immunosorbent assay system for serological screening and confirmation of nasopharyngeal carcinoma', Clinical and vaccine immunology, 2009; 16 (5): 706–711.
7. Chien Yin-Chu, Chen Chien-Jen. 'Epidemiology and etiology of nasopharyngeal carcinoma: Gene-environment interaction', Cancer reviews: Asia-Pasific, 2003; 1 (1): 1–19.
8. Mulyarjo. Epidemiologi dan gambaran klinik karsinoma nasofaring dalam simposium kanker nasofaring dan demo biopsi nasofaring dengan teknik aspirasi jarum halus, Surabaya, 2003; 1–7.
9. Kumar S. 'Epidemiological and etiological factors associated with nasopharyngeal carcinoma', ICMR bulletin, 2003; 33 (9): 1–9.
10. Jia WH and Qin HD. 'Nonviral environmental risk factor for nasopharyngeal carcinoma: a systematic review', Seminar in cancer biology, 2012; 22: 117–126.
11. Yu MC and Yuan JM. 'Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma', seminar in cancer biology, 2002; 12: 421–429.
12. Chien Yin-Chu, Chen Chien-Jen. 'Epidemiology and etiology of nasopharyngeal carcinoma: Gene-environment interaction', Cancer reviews: Asia-Pasific, 2003; 1: 1–19.
13. Brennan B. 'Nasopharyngeal carcinoma'. Orphanet journal of rare disease, 2006; 1 (23): 1–5.
14. De Vita VT. Cancer of the head and neck in cancer, principles and practice of oncology, 6th Ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001; 824–832.
15. Hadi W. 'Aspek klinis dan histopatologi karsinoma nasofaring di lab/SMF THT RSUD Dr. Soetomo Surabaya', Media Perhati, 2000; 6 (2): 72–78.
16. Martoprawiro SS, Fauziah D. Patologi kanker nasofaring dalam simposium kanker nasofaring dan demo biopsi nasofaring dengan teknik aspirasi jarum halus, Surabaya, 2003; 1–8.
17. Wei WI and Sham JST. 'Nasopharyngeal carcinoma', The Lancet, 2005; 365 (9476): 2041–2054.
18. Yoshizaki T, Kondo S, Wakisaka N, Muroso S, Endo K, Sugimoto H, Nakanishi S, Tsuji A, Ito M. 'Pathogenic role of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 in the development of nasopharyngeal carcinoma', Cancer letters, 2013; 337: 1–7.
19. Tiwawech D, Srivatanakul P, Karaluk A, Ishida T. 'Significance of plasma IgA and IgG antibodies to Epstein-Barr virus Early and viral capsid antigen in Thai nasopharyngeal carcinoma', Asian Pacific journal of cancer prevention, 2003; 4 (2): 113–118.
20. Young LS and Murray PG. 'Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumour, Oncogene, 2003; 22: 5108–5121.
21. Thompson MP, Kurzrock R. 'Epstein-Barr virus and cancer', Clin cancer res, 2004; 10 (3): 803–821.
22. Shao JY, Li YH, Gao HY, Wu QL, Cui NJ, Zhang L, Cheng G, Hu LF, Ernberg I, Zeng YX. 'Comparison of plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA levels and serum EBV immunoglobulin A/ virus capsid antigen antibody titers in patients with nasopharyngeal carcinoma', American cancer society, 2004; 100 (6): 1163–1170.
23. Wong MM, Lye MS, Cheng HM, Sam CK. 'Epstein-Barr virus serology in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma'. Asian Pacific journal of allergy and immunology, 2005; 23 (1): 65–67.
24. Teresa MO, Yu G, Hu, K, Li JCL. 'Plasma Epstein-Barr virus immunoglobulin A and DNA for nasopharyngeal carcinoma screening in the united state', Otolaryngology-head and neck surgery, 2007; 136: 992-997.
25. Shan LI, Deng Y, LI Xi, Chen Qiao-pei, Liao Xiang-cheng, Qin Xue. 'Diagnostic value of Epstein-Barr virus capsid antigen-IgA in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis', Chinese medical journal, 2010; 123 (9): 1201–1205.
26. Tang JW, Rohwäder E, Chu IMT, Tsang RKY, Steinhagen K, Yeung ACM, To KF, Chan PKS. 'Evaluation of Epstein-Barr virus antigen-based immunoassays for serological diagnosis of nasopharyngeal carcinoma', Journal of clinical virology, 2007; 40 (4): 284–288.