

HUBUNGAN IgA ANTI-VCA EVB DENGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING

Wirza Hanum¹, Farhat Farhat², Tetty Aman Nasution³

¹Program Studi Magister Kedokteran Tropis Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

²Departemen THT-KL Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

³Departemen Mikrobiologi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Riwayat Artikel:

Submit: 15/11/2019

Diterima: 05/03/2020

Diterbitkan: 01/09/2020

Kata Kunci:

Karsinoma Nasofaring,
Nilai Serologi IgA Anti-VCAEBV,
Gambaran Histopatologi

Abstract:

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignancy that occurs in the nasopharyngeal epithelium. Most of the locations of NPC sufferers are centered on the Asian continent and have bloodlines originating from southern China, especially those belonging to the Fujian and Kantonese tribes. The use of anti-VCA has become known as a screening test marker. This study aims to determine the relationship of anti-VCA IgA expression with histopathological features of NPC without assessing other risk factors. The type of research used is observational analytic with a cross-sectional design. The sample selection was carried out by consecutive sampling from patients with NPC who met the inclusion and exclusion criteria of 33 people. The results showed that of the 33 samples found 22 samples of male sex (66.7%), with the age group 50-59 years were 12 people (36.4%), and 14 samples were entrepreneurs (42.4%). Twenty-one samples (63.6%) had histopathological features of type II, type III as many as 12 people (36.4%), and none of the samples had histopathology type I. In the anti-VCA EBV IgA ELISA examination, the immunoglobulin was found in 22 sample people (66.7%). Chi-square analysis showed an association between IgA anti-VCA EBV expression and histopathological features of NPC with a value of $p < 0.002$.

Abstrak:

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang terjadi pada epitel nasofaring. Sebagian besar lokasi penderita KNF terpusat pada benua Asia dan memiliki garis keturunan yang berasal dari Cina bagian Selatan, terutama yang merupakan bagian dari suku Fujian dan Kantonese. Penggunaan anti-VCA mulai dikenal sebagai salah satu penanda uji tapis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan nilai serologi IgA anti-VCA dengan gambaran histopatologi KNF tanpa menilai faktor risiko lainnya. Jenis penelitian yang digunakan berupa analitik observasional dengan desain potong lintang. Sampel diambil secara consecutive sampling dari penderita KNF yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sejumlah 33 orang. Hasil penelitian menunjukkan dari 33 sampel, didapati 22 orang sampel berjenis kelamin laki-laki (66,7%), dengan kelompok usia 50-59 tahun sejumlah 12 orang (36,4%) dan 14 orang sampel berprofesi sebagai wiraswasta (42,4%). Sebagian besar sampel memiliki gambaran histopatologi tipe II sebanyak 21 orang (63,6%), tipe III sebanyak 12 orang (36,4%) dan tidak dijumpainya gambaran histopatologi tipe I. Pada pemeriksaan ELISA IgA anti-VCA EBV ditemukan immunoglobulin tersebut pada 22 orang sampel (66,7%). Analisis chi-square menunjukkan hubungan antara nilai serologi IgA anti-VCA EBV dengan gambaran histopatologi KNF dengan nilai $p < 0,002$.



Penulis Korespondensi:

Wirza Hanum,
Prodi Magister Kedokteran Tropis,
Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
Email: drwirzahanum@gmail.com

Cara Mengutip:

W. Hanum, F. Farhat, and T.A. Nasution, "Hubungan IgA Anti-VCA EBV dengan Gambaran Histopatologi pada Pasien Karsinoma Nasofaring," Indones. J. Heal. Sci., vol. 4, no. 2, pp. 51-58, 2020.

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang berasal dari epitel nasofaring. Sebagian besar muncul dari dinding lateral, terutama pada bagian *fossa of Rossenmuller*. Dari struktur tersebut, tumor ini akan mulai meluas ke berbagai ruang anatomi dan organ. Misal-nya pada bagian anterior akan meluas ke rongga hidung, bagian superior melalui foramen laserum yang berlokasi di superior *fossa of Rossenmuller* ke dasar tengkorak, bagian lateral ke ruang parafaringeal, dan inferior ke orofaring [1,2].

KNF paling banyak ditemukan pada ras mongoloid daerah China bagian selatan yaitu dengan angka sekitar 2.500 kasus baru pertahun untuk provinsi Ghuangdong atau dengan prevalensi 39,84/100.000. Ras Mongoloid memiliki risiko yang lebih tinggi menderita KNF dibanding ras lainnya, oleh sebab itu penderita KNF terpusat pada beberapa negara seperti China bagian selatan, Hongkong, Vietnam, Thailand, Malaysia, Singapura, dan Indonesia [2].

Kasus dengan insidensi tinggi juga banyak dijumpai di Yunani, Afrika bagian Utara seperti Aljazair dan Tunisia, orang Eskimo di Alaska dan Greenland yang diduga penyebab utamanya adalah kebiasaan penduduk yang suka mengkonsumsi makanan yang diawetkan dalam musim dingin menggunakan bahan pengawet nitrosamin. Menurut data yang mengutip data dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012 terdapat 87.000 kasus baru KNF per tahun (61.000 pada pria dan 26.000 pada wanita) dengan rasio perbandingan pria dan wanita adalah 2,18:1 dan 60% berada pada usia di antara 25 hingga 60 tahun. Berdasarkan data RSUP Nasional dr. Cipto Mangunkusumo pada tahun 2011 terdapat lebih dari 100 kasus KNF dalam kurun waktu satu tahun [3]. Sementara, di tahun yang sama terdapat 151 kasus KNF dengan 33,1% berada pada stadium IV di RSUP Haji Adam Malik Medan [4,5]. Berbagai studi menerangkan faktor yang berkaitan

dengan peningkatan risiko KNF, di antaranya genetika yang berkaitan dengan *Human Leucocyte Antigen* (HLA), serta adanya perubahan pada kromosom. Faktor lingkungan seperti asupan makanan, konsumsi alkohol, merokok, dan paparan zat kimia juga diduga sangat berperan. Selain itu, infeksi virus terutama EBV, dapat memicu perubahan yang terkait dengan progresifitas KNF.

Beberapa studi membuktikan adanya kaitan antara infeksi EBV dengan peningkatan insidensi terjadinya KNF. Sebagian besar populasi di dunia setidaknya mengalami satu kali gejala infeksi EBV dalam hidupnya. Virus ini bersifat laten, artinya virus akan tetap bertahan dalam tubuh serta pada saat yang bersamaan virus ini mensekresikan beberapa protein yang berkaitan dengan patogenesitasnya dan insidensi KNF. Protein tersebut diantaranya *latent membran protein* (LMP1, LMP2A, dan LMP2B) dan *EBV-determined nuclear antigen 1* (EBNA-1). Selanjutnya, produk-produk tersebut dinyatakan sebagai onkoprotein [6,7]. Bentuk-bentuk anti-EBV ini berhubungan dengan KNF tidak terdifensiasi (tipe III) dan KNF non-keratinin (tipe II) tetapi biasanya tidak berhubungan dengan keratin (tipe I). Studi yang dilakukan menunjukkan bahwa EBV dan KNF tipe I dijumpai hanya pada daerah endemis [8].

Respon imun baik selular maupun humoral terjadi selama proses perkembangan tumor. Secara teori, respon imun humoral sebenarnya tidak cukup signifikan dalam menghentikan replikasi virus, namun peningkatan jumlah dapat digunakan dalam menilai berbagai aspek dari KNF. Saat ini, imunoglobulin A (IgA) mulai diperhitungkan dalam penegakkan diagnosis adanya infeksi EBV. Pada populasi KNF, titer IgA serum terhadap beberapa antigen pada EBV memperlihatkan adanya peningkatan jumlah terutama terhadap *early antigen* (EA) EBV dan *viral capsid antigen* (VCA) EBV. VCA merupakan antigen

yang merupakan komponen kapsid dari EBV, oleh sebab itu keberadaannya dapat memicu respon imun humoral. IgA anti-VCA EBV merupakan immuno-globulin spesifik yang dapat mengikat VCA, sehingga keberadaannya dikaitkan dengan adanya infeksi EBV dan sekaligus menilai adanya kemungkinan progresifitas tumor lebih buruk [9], [10].

Infeksi EBV berhubungan dengan insidensi KNF tipe histopatologis tertentu, adanya suatu kecenderungan tersebut membuat nilai serologis EBV juga ikut berperan dalam membantu dalam penegakan diagnosis KNF pada populasi [11]. Oleh sebab itu, peneliti tertarik untuk melakukan studi untuk menilai adanya hubungan nilai serologi IgA-anti VCA dengan gambaran histopatologi karsinoma nasofaring tanpa menilai faktor risiko lainnya untuk selanjutnya dapat membantu klinisi dalam menegakkan diagnosis berdasarkan gambar-an histopatologi dan pemilihan terapi yang tepat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observatif dengan desain potong lintang (*cross-sectional*). Pengambilan darah sampel yang dilakukan di Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara dan Rumah Sakit Murni Teguh Medan, dan selanjutnya dilakukan pemeriksaan serologis di Unit Laboratorium Terpadu, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan.

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Februari sampai Juli 2019. Sampel diambil secara *consecutive sampling* dari penderita KNF yang terdiagnosis melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang serta memiliki hasil pemeriksaan biopsi. Sampel juga belum mendapatkan pengobatan, kemoterapi dan / atau radio-terapi siklus lengkap. Sampel yang diperoleh sejumlah 33 orang. Penelitian ini juga telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara dengan nomor surat 40/TGL/KEPKFK USU-RSUP HAM/2019.

Variabel independen yang diamati dalam penelitian ini meliputi nilai serologi IgA anti-VCA EBV dan variabel dependen berupa gambaran histopatologi. Suatu studi menilai beberapa status epidemiologi terkait KNF di beberapa negara menemukan bahwa adanya dua puncak insidensi yang dijumpai; pertama pada dewasa muda dan kedua pada populasi usia tua (65-79 tahun). Sementara itu, studi epidemiologi yang dilakukan di Thailand menemukan bahwa seiring dengan bertambahnya usia insidensi KNF juga meningkat. Namun, hal berlawanan dijumpai di Negara Singapura bahwa adanya penurunan insidensi pengambilan darah sampel pasien KNF dilakukan di Poli THT/KL di kedua rumah sakit. Sampel darah vena diambil sebanyak 3cc dari lengan tangan dan disimpan pada tabung vacutainer yang telah berisi antikoagulan.

Pemeriksaan ELISA berbasis *sandwich* dilakukan di Laboratorium Terpadu FK USU untuk melihat nilai serologi IgA anti-VCA EBV. Gambaran histopatologi dari pemeriksaan biopsi dari kedua lokasi penelitian, yang dibedakan atas tipe I, tipe II, tipe III menurut klasifikasi WHO 1991. Sampel penelitian merupakan hasil interpretasi pemeriksaan histopatologi anatomi yang diperoleh dari rekam medis pasien terkait. Analisa data dilakukan secara deskriptif dan bivariat. Selain itu, hubungan nilai serologi IgA anti-VCA EBV dengan gambaran histopatologi KNF dianalisis dengan menggunakan uji *chi-square* pada perangkat lunak SPSS ver 20.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Karakteristik Demografi

Karakteristik demografi sampel dibedakan atas jenis kelamin, usia dan pekerjaan, Berdasarkan Tabel 1, sebagian besar sampel berjenis kelamin laki-laki sejumlah 22 orang (66,7%), pada kelompok usia 50-59 tahun sejumlah 12 orang (36,4%) dan berprofesi sebagai wiraswasta sebanyak 14 orang (42,4%).

Tabel 1.
Karakteristik Demografi Sampel

Variable	N	%
Jemis Kelamin		
Laki-laki	22	66,7
Perempuan	11	33,3
Usia (tahun)		
20-29	2	6,1
30-39	5	15,2
40-49	6	18,2
50-59	12	36,4
≥ 60	8	24,2
Pekerjaan		
PNS	4	12,1
Wiraswasta	14	42,4
Petani	4	12,1
Ibu rumah tangga	11	33,3

Keganasan ini pada usia 45-49 tahun. Hasil penelitian juga sejalan dengan studi yang dilakukan di Medan, puncak insidensi KNF terjadi pada kelompok usia 41-60 tahun dengan jumlah penderita sebesar 46,8% di Kota Medan [12]. Penelitian dengan melibatkan 620 penderita KNF dalam 10 tahun dari 2006 hingga 2015 di wilayah Chubu menunjukkan bahwa Jepang memiliki tingkat kejadian lebih tinggi pada pasien pria dalam kelompok usia 61-70 tahun [13].

Secara epidemiologi, keterkaitan jenis kelamin dengan kejadian keganasan dapat dijelaskan melalui keberadaan faktor-faktor paparan lingkungan yang sebagian besar dijumpai pada populasi laki-laki, misalnya merokok ataupun melalui pekerjaan sehari-hari [14]. Keterkaitan pekerjaan dan KNF sebenarnya telah didokumentasikan pada beberapa penelitian sebelumnya. Suatu laporan penelitian menyebutkan ada beberapa pekerjaan yang dikaitkan dengan insidensi KNF, namun hal tersebut kurang berpengaruh pada daerah dengan endemik tinggi. Paparan yang dialami selama bekerja akan meningkatkan risiko seseorang mengalami KNF sebanyak 2-6 kali lebih tinggi [15].

2. Gambaran Histopatologi

Tabel 2.
Gambaran Histopatologi Sampel

Gambaran Histopatologi	N	%
Tipe I	0	0,0
Tipe II	21	63,6
Tipe III	12	36,4
Total	33	100,0

Berdasarkan Tabel 2. tidak dijumpai gambaran histopatologi tipe I, namun sebagian besar sampel memiliki gambaran tipe II sejumlah 21 orang (63,6%) dan tipe III dijumpai sejumlah 12 orang (36,4%). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Medan, studi tersebut menemukan bahwa 81,1% penderita memiliki gambaran histopatologi tipe II [16]. Sebaliknya, studi yang dilakukan di Denpasar pada tahun 2014 menunjukkan bahwa gambaran histopatologi penderita KNF paling banyak dijumpai pada tipe III sejumlah 42 orang (84%), tipe II sejumlah 7 orang (14%) dan satu orang bertipe I (2%) [17].

3. Nilai serologi Ig A anti-VCA EBV

Tabel 3.
Nilai Serologi IgA anti-VCA EBV

IgA anti VCA EBV	n	%
Positif	22	66,7
Negatif	11	33,3
Total	33	100,0

Berdasarkan Tabel 3 diketahui bahwa nilai serologi IgA anti-VCA EBV ditemukan pada 22 orang (66,7%). Studi yang dilakukan di China Selatan menemukan bahwa IgA anti-VCA EBV dan anti-EA EBV dapat digunakan untuk mendiagnosis KNF dengan nilai sensitivitas sebesar 93,0% dan spesifisitas 92,4% [18]. Studi ini melibatkan 258

penderita KNF, 33 penderita kanker kepala-leher non KNF dan 1156 orang sehat. Pemeriksaan antibodi IgA anti-VCA terhadap komponen EBV telah diterapkan pada beberapa wilayah endemik di Cina pada kelompok usia 30-59 tahun. Nilai positif yang diperoleh digunakan sebagai uji tapis, dan bila dijumpai adanya gejala

atau abnormalitas pada kepala dan leher maka dilakukan biopsi sebagai lanjutan pemeriksaan endoskopi nasofaringeal. Seiring perkembangan pemeriksaan antibodi terhadap EBV maka uji tapis yang dilakukan sangat tergantung dengan sifat dan karakteristik infeksi pada masing-masing individu [19].

Tabel 4.
Analisis Bivariat Hubungan Gambaran Histopatologi Dengan Nilai Serologi IgA anti-VCA EBV

		Gambaran Histopatologi		Total	OR	95%CI	p-value
		Tipe II	Tipe III				
Nilai serologi IgA anti- VCA	Positif	10	12	22	0,455	0,288- 0,718	0,002
	Negatif	11	0	11			
	Total		21	12	33		

Sebuah studi juga menyebutkan kadar SA (*serum sialic acid*), IgG-Rta (*Rta protein antibody Ig G*), IgA-EA dan IgA-VCA mengalami peningkatan pada penderita KNF [20]. Uji gabungan serum SA, IgG-Rta, IgA-EA dan IgA-VCA meningkatkan sensitivitas dan akurasi dalam mendiagnosis KNF, serta dapat digunakan untuk skrining populasi dan memantau perkembangan KNF. Onko-genesis KNF baik secara langsung maupun tidak langsung terbukti berhubungan dengan aktivitas dan proliferasi EBV dengan ditemukannya DNA, RNA, dan protein terkait EBV pada sel-sel tumor yang telah dibiopsi. Beberapa peneliti meyakini bahwa respons imunologis yang terjadi akibat infeksi EBV secara langsung dapat menggambarkan perjalanan penyakit KNF itu sendiri.

Deteksi antibodi terhadap EBV juga dapat digunakan dalam deteksi dini KNF. Selain itu, studi tersebut menjelaskan bahwa IgA anti-VCA EBV dan anti-EA EBV dapat digunakan sebagai penanda tumor pada pasien KNF terutama di daerah endemik. IgA anti-EA EBV memberikan profil sensitivitas dan spesifisitas terbaik sebagai alat skrining untuk KNF diantara anggota keluarga berisiko tinggi [21].

Selain itu, suatu penelitian juga membandingkan nilai uji IgA anti-VCA EBV dan membaginya dalam dua kelompok menurut hasil tes IEA (*immune-enzymatic assay*) kualitatif IgA anti-VCA EBV. Pada kelompok IgA anti-VCA EBV, terdapat 69 penderita KNF dan 479 kasus kontrol, dan diperoleh nilai prediksi negatif (NPV) sebesar 87,4% sedangkan pada kelompok IgA anti-VCA EBV positif, terdapat 231 penderita KNF dan 15 kasus kontrol serta dijumpai nilai prediktif positif (PPV) mencapai 93,9% [22]. Studi lain menjelaskan bahwa penanda infeksi termasuk EBV-DNA, serta IgA anti-EA EBV dan IgA anti-VCA EBV telah banyak digunakan dalam diagnosis klinis. Selain itu, deteksi subset limfosit T dalam darah perifer pasien dengan tumor ganas dengan aliran *cytometry* dapat digunakan untuk menentukan status kekebalan yang berharga untuk diagnosis dan pengobatan klinis. Deteksi antibodi IgA anti-EA EBV dan IgA anti-VCA EBV adalah metode umum untuk skrining klinis untuk dan diagnosis KNF. Kehadiran fragmen bebas-sel EBV-DNA dalam serum baru-baru ini telah diidentifikasi menjadi hal yang penting dalam memprediksi prognosis dan risiko kekambuhan KNF [23].

Hasil penelitian (Tabel 4) menunjukkan sebanyak 22 orang memiliki nilai serologi IgA anti-VCA EBV dengan rincian 12 orang nilai positif memiliki gambaran histopatologi undifferentiated carcinoma (tipe III). Nilai serologi IgA anti-VCA EBV yang positif juga ditemukan pada 10 orang responden memiliki gambaran histopatologi *differentiated non-keratinized squamous cell carcinoma* (tipe II). Responden tanpa nilai serologi IgA anti-VCA seluruhnya dijumpai pada gambaran histopatologi *keratinized squamous cell carcinoma* (tipe I). Suatu penelitian berhasil membuktikan bahwa infeksi EBV konsisten dengan timbulnya KNF. Pada infeksi laten, EBV tidak memproduksi virion baru. Infeksi laten ini memicu sel normal menjadi sel tumor. EBV menginfeksi sel tanpa membunuhnya tetapi merangsang sel untuk terus tumbuh tanpa terkendali dan dapat terlindungi dari proses apoptosis sel dan studi tersebut memperoleh simpulan bahwa 100% KNF tipe III berkaitan dengan EBV [24].

DNA EBV berhasil diisolasi pada hampir semua sel KNF, hal tersebut membuktikan bahwa adanya hubungan antara infeksi EBV dengan kejadian KNF. Selain itu, studi tersebut juga menyimpulkan bahwa teknik PCR konvensional dapat digunakan untuk mendeteksi gen LMP-1 EBV yang selanjutnya digunakan sebagai biomarker KNF [25]. Umumnya sebagian besar penderita KNF berada pada stadium 3 dan 4 saat didiagnosis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan bahwa mayoritas penderita KNF datang dengan stadium lanjut yakni stadium III dan IV sejumlah 86,36%. Penderita datang dalam keadaan stadium lanjut dengan gejala berupa massa tumor yang telah menginvasi intrakranial dengan melibatkan nervus kranial, fossa infratemporal, hipofaring, orbit, atau ruang mastikator yang dapat dilihat pada hasil pemeriksaan CT Scan [26].

Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan yang signifikan ($p=0,002$) antara nilai serologi IgA anti-VCA EBV dengan gambaran histopatologi KNF. Adanya kecenderungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut menjelaskan bahwa gambaran histopatologi tipe III lebih banyak mengekskresikan IgA anti-VCA EBV dari seluruh sampel memiliki nilai positif terhadap nilai serologi immunoglobulin ini. Studi ini melibatkan 16 pasien bertipe histopatologi tipe III dengan angka nilai serologi IgA anti-VCA EBV mencapai 93,75%. Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian yang menunjukkan nilai serologi IgA anti-VCA EBV positif dijumpai sebesar 100% pada jenis histopatologi tipe III [27]. Lesi KNF primer adalah karsinoma non-keratinisasi yang berdiferensiasi atau tidak berdiferensiasi yang sensitif terhadap radioterapi. Karena tingkat respons radioterapi adalah 85%, itu adalah pengobatan yang lebih direkomendasikan untuk KNF [28].

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan antara nilai serologi IgA anti-VCA EBV dengan gambaran histopatologi KNF.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Dr. dr Tengku Siti Hajar Haryuna, Sp THT-KL dan dr. Mutiara Indah Sari, M.Kes yang telah memberi masukan terhadap penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] M.L.K. Chua, J.T.S. Wee, E.P.Hui, and A.T.C. Chan, "Nasopharyngeal carcinoma," *Lancet*, vol. 387, pp. 1012-1024, 2016.
- [2] N. Lee, N. Riaz, R. Ove, M.L. Reyngold, R.L. Foote, and J.A. Booner, "Nasopharyngeal Carcinoma, 4th ed, Elsevier Inc, 2016.
- [3] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.. *Kanker Nasofaring*. Jakarta. 2017.

- [4] W. Melani and F. Sofyan, "Karakteristik penderita kanker nasofaring di Rumah Sakit H.Adam Malik Medan Tahun 2011" *E-Jurnal FK USU*, vol. 1, 2011.
- [5] M. Adham, A.N. Kurniawan, A.I. Muhtadi, A. Roezin, B. Hermani, S. Gonhowiardjo, I.B. Tan, and J.M. Middeldorp, "Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation" *Chin J Cancer*, vol. 31, pp. 185-96, 2012.
- [6] H.P. Li and Y.S. Chang, "Epstein-Barr virus latent membrane protein 1: Structure and functions," *J Biomed Sci*, vol. 10, pp.490-504, 2003.
- [7] Z.L. Pratt, J. Zhang, and B. Sugden, "The Latent Membrane Protein 1 (LMP1) Oncogene of Epstein-Barr Virus Can Simultaneously Induce and Inhibit Apoptosis in B Cells," *J Virol*, vol. 86, pp. 4380-4393, 2012
- [8] K. Moumad, N. Laantri, M. Attaleb, and R. Dardari, "Role of the Epstein-Barr Virus ZEBRA protein and HPV in the Carcinogenesis of nasopharyngeal carcinoma, carcinogenesis, diagnosis, and molecular Targeted Treatment for Naso-pharyngeal Carcinoma," *Dr. Shih-Shun Chen*, pp.978-953-307-867-0, 2012.
- [9] W.H. Jia and H.D. Qin, "Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: A systematic review", *Semin Cancer Biol*, vol. 22, pp.117-126, 2012.
- [10] M.S Zeng and Y.X. Zeng "Pathogenesis and Etiology of Nasopharyngeal Carcinoma," *Nasopharyngeal Cancer Multidiscip Manag*, pp. 9-25, 2010.
- [11] F. Bray, M. Haugen, T.A. Moger, S. Tretti, O.O Aalen, and T. Grotmol, "Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low-risk populations and etiologic implications," *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, vol.17, pp.2356-2365, 2008.
- [12] F. Farhat, E.R. Daulay, J. Chrestella, R.A. Asnir, A. Yudhistira, and R.R. Susilo, "Correlation of P38 Mitogen-Activated Protein Kinase Expression to Clinical Stage in Nasopharyngeal Carcinoma," *Open access Mecodonian journal of medical sciences*, vol. 6, pp. 1982-1985. 2018.
- [13] M. Kanno, N. Narita, Y. Fujimoto, N. Wakisaka, T. Yoshizaki, T. Kodaira, C. Makita, Y. Sato, K. Yamazaki, T. Wakaoka, Y. Shimode, H. Tsuji, R. Kito, H. Ishinaga, S. Hosokawa, H. Takakura, K. Nishimura, T. Matoba, and S. Fujieda, "Third Epidemiological Analysis of Nasopharyngeal Carcinoma in the Central Region of Japan from 2006 to 2015," *Cancers*, vol. 11, pp. 1180. 2019.
- [14] T. Hu, H.S. Lin, H.S. Xie, H.G. Chen, Q.Y. Lu, W. Ling, H.Q. Huang, Q. Liu, and M.S. Cao, "Smoking can increase nasopharyngeal carcinoma risk by repeatedly reactivating Epstein-Barr Virus: An analysis of a prospective study in southern China," *Cancer Medice*, vol.8, pp. 2561-2571, 2019.
- [15] A.D. Alotaibi, H.G. Ahmed, and A.M. Elsbali "Nasopharyngeal cancer in Saudi Arabia: Epidemiology and possible risk factors," *Journal of Oncological Sciences*, vol. 5, pp. 23-30, 2019.
- [16] J. Chrestella, F. Farhat, E.R Daulay, R.A. Asnir, A. Yudhistira, and I.A. Nasution, "Cyclooxygenase-2 Expression and Its Correlation with Primary Tumor Size and Lymph Node Involvement in Nasopharyngeal Carcinoma," *Open access Mecodonian journal of medical sciences*, vol. 6, pp. 2001-2005, 2018.
- [17] D.D. Suta, D.A. Saputra, and D.W. Sutanegara, "Profil Penderita Kanker Nasoparing di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Periode Januari - Desember Tahun 2014," *E – Jurnal Medica*, vol. 8, 2019.

- [18] H. Chen, P. Chi, W. Wang, L. Li, Y. Luo, J. Fu, L. Zhang, and W. Liu, "Evaluation of a semiquantitative ELISA for IgA antibody against Epstein-Barr virus capsid antigen in the serological diagnosis of nasopharyngeal carcinoma," *Int J Infect Dis*, vol. 25, pp.110-5, 2014.
- [19] S.M. Cao, M.J. Simons, and C.N. Qian, "The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China," *Chinese journal of cancer*, vol. 30, pp.114-9, 2011.
- [20] C. Xia, K. Zhu, G. Zheng, "Expression of EBV antibody EA-IgA, Rta-IgG, and VCA-IgA and SA in serum and the implication of combined assay in nasopharyngeal carcinoma diagnosis," *Int J Clin Exp Pathol*, vol. 8, pp.16104-16110, 2011.
- [21] K.J. Tay, H.S Chan, M.C. Lim, C.H. Siow, H.L. Goh, and K.S. Loh, "The Role of Epstein-Barr Virus DNA Load and Serology as Screening Tools for Nasopharyngeal Carcinoma," *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, vol. 155, pp. 274-280, 2016.
- [22] H. Chen, S. Chen, J. Lu, X. Wang, J. Li, L. Li, J. Fu, T. Scheper, W. Meyer, Y.H. Peng YH, and W. Liu, "Multiparametric Detection of Antibodies against Different EBV Antigens to Predict Risk for Nasopharyngeal Carcinoma in a High-Risk population of China," *Cancer prevention research*, vol.10, pp. 542-550, 2017.
- [23] Y. Song, H. Xiao, Z. Yang, M. Geng, J. Ma, Y. Ren, "The predictive value of pre- and post-induction chemotherapy plasma EBV DNA level and tumor volume for the radiosensitivity of locally advanced nasopharyngeal carcinoma," *Excli J*, vol. 16, pp, 1268-1275, 2017.
- [24] L. Barnes, J.W. Eveson, P. Reichart, and Sidransky, "Pathology and genetic head and neck tumours," 3rd E, vol. 9. New York: IARC Press, 2005.
- [25] U. Nurjanah, M.P. Hendrati, B.A. Dharmawan, and ASN Gumilas, "Deteksi Gen Latent Membrane Protein-1 Epstein-Barr Virus Sebagai Biomarka Pada Karsinoma Nasofaring," *Biosfera*, vol. 33, pp. 76-84, 2016.
- [26] S. Faiza, R. Sukri, and A. Aswiyanti, "Karakteristik Klinis dan Patologis KNF di Bagian THT-KL RSUP Dr.M.Djamil Padang," *Jurnal Kesehatan Andalas*, vol 5, pp. 90-96, 2016.
- [27] A.C. Romdhoni, N. Wiqoyah, and W.A. Kentjono, "Early detection of nasopharyngeal carcinoma using IgA anti-EBNA1+ VCA-p18 serology assay," *Ear, Nose & Throat Journal*, vol. 93, pp. 112-115, 2014.
- [28] A.W. Lee, B.B. Ma, W.T. Ng, and A.T. Chan, "Management of nasopharyngeal carcinoma: Current practice and future perspective," *J Clin Oncol*, vol. 33, pp. 3356-3364, 2015.