

Hubungan Antibodi Anti Epstein Barr Virus dengan Karsinoma Nasofaring pada Pasien Etnis Batak di Medan.

Rusdiana, Delfitri Munir, Yahwardiah Siregar
Departemen Biokimia
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Abstrak: Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas di nasofaring. Salah satu penyebab dari karsinoma nasofaring ini disebabkan oleh infeksi virus epstein-barr. Hal ini dapat dibuktikan dengan dijumpainya keberadaan EBNA-1 di dalam serum plasma penderita karsinoma nasofaring. Selain infeksi virus epstein-barr faktor nitrosamin, faktor lingkungan, faktor genetik (ras dan keturunan) disebut sebagai faktor resiko terjadinya karsinoma nasofaring.

Penelitian ini merupakan penelitian Cross sectional, dilakukan dengan pemeriksaan EBNA-1 di dalam serum pasien karsinoma nasofaring dengan pemeriksaan ELISA. Sampel yang diperiksa sebanyak 26 sampel yang diperoleh dari Departemen THT RSHAM Medan yang telah terdiagnosa dengan karsinoma nasofaring secara pemeriksaan histopatologi. Sedangkan kontrol yang diperiksa sebanyak 20 orang.

Sekitar 80,8% sampel yang diperiksa menunjukkan adanya EBNA-1 di dalam serum pasien karsinoma nasofaring, sedangkan 100% kontrol yang diperiksa tidak menunjukkan adanya EBNA-1 di dalam serum tersebut. Hasil data yang diperoleh dianalisa dengan menggunakan uji statistik Chi – Square, di mana diperoleh nilai $p < 0,005$, yang menunjukkan bahwa penelitian ini ada hubungan yang bermakna antara antibodi anti epstein-barr virus dengan karsinoma nasofaring.

Kata kunci : Virus epasteinbarr, EBNA-1, karsinoma nasofaring.

Abstract : Nasopharyngeal carcinoma is malignant tumor in nasopharyngeal space. Epstein-barr virus infection might be responsible for the caution of this cancer. That is found antigen anti EBV (EBNA-1) in the sera of carcinoma nasopharyngeal patient. Except epstein-barr virus infection, nitrosamin, environmental factors, genetically are possibly contributing for the risk factors of nasopharyngeal carcinoma.

This research was designed as a cross sectional study , detection of EBNA-1 in the serum of nasofaryngeal carcinoma patients by ELISA method. Serum sampels were obtained Departemen of ENT Haji Adam Malik Hospital in Medan, serum samples were dignosed histopatologically.

In this study, of the 80,8% of the nasopharyngeal carcinoma in their serum had EBNA-1. Data was performed by Chi – square analysis, and p values were significant at $p < 0,005$, so there was significant relation between antibodi anti epstein-barr virus with nasopharyngeal carcinoma.

Key words : Epsteinbarr virus, EBNA-1, nasopharyngeal carcinoma

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring disebabkan oleh multifaktor. Sampai sekarang penyebab pastinya belum jelas. Faktor yang berperan untuk terjadinya karsinoma nasofaring ini adalah faktor makanan seperti mengkonsumsi ikan asin, sedikit memakan sayur dan buah segar. Faktor lain adalah non makanan seperti debu, asap rokok, uap zat kimia, asap kayu bakar dan asap dupa (kemenyan). Faktor genetik juga dapat mempengaruhi terjadinya karsinoma nasofaring¹. Selain itu terbukti juga infeksi virus Epstein-Barr dapat menyebabkan karsinoma nasofaring. Hal ini dapat dibuktikan dengan dijumpai adanya keberadaan protein-protein laten pada penderita karsinoma nasofaring. Pada penderita ini sel yang terinfeksi oleh EBV akan menghasilkan protein tertentu yang berfungsi untuk proses proliferasi dan mempertahankan kelangsungan virus di dalam sel host. Protein laten ini dapat dipakai sebagai petanda (*marker*) dalam mendiagnosa karsinoma nasofaring, yaitu EBNA-1 dan LMP-1, LMP- 2A dan LMP-2B. Hal ini dibuktikan dengan ditemukannya pada 50% serum penderita karsinoma nasofaring LMP-1 sedangkan EBNA-1 dijumpai di dalam serum semua pasien karsinoma nasofaring². Selain itu dibuktikan oleh hasil penelitian Khrisna dkk (2004) terhadap suku Indian asli bahwa EBV DNA di dalam serum penderita karsinoma nasofaring dapat dipakai sebagai biomarker pada karsinoma nasofaring primer.

Hubungan antara karsinoma nasofaring dan infeksi virus Epstein-Barr juga dinyatakan oleh berbagai peneliti dari bagian yang berbeda di dunia ini⁴. Pada pasien karsinoma nasofaring dijumpai peninggian titer antibodi anti EBV (EBNA-1) di dalam serum plasma. EBNA-1 adalah protein nuklear yang berperan dalam mempertahankan genom virus. Huang dalam penelitiannya, mengemukakan keberadaan

EBV DNA dan EBNA di dalam sel penderita karsinoma nasofaring. Jadi oleh karena diduga eratnya hubungan antara antibodi anti EBV dan faktor genetik dengan terjadinya karsinoma nasofaring maka pada penelitian ini juga melakukan pemeriksaan serologi yaitu antibodi anti EBV (EBNA-1) pada pasien-pasien yang telah didiagnosa menderita karsinoma nasofaring melalui pemeriksaan histopatologi sebelumnya dan pasien yang diperiksa ini adalah pasien dengan etnis Batak dengan tujuan untuk mengetahui apakah karsinoma nasofaring pada etnis Batak juga disebabkan oleh infeksi EBV.

Karsinoma nasofaring sangat sulit didiagnosa, hal ini mungkin disebabkan karena letaknya sangat tersembunyi dan juga pada keadaan dini pasien tidak datang untuk berobat. Biasanya pasien baru datang berobat, bila gejala telah mengganggu dan tumor tersebut telah mengadakan infiltrasi serta metastase pada pembuluh limfe sevikal. Hal ini merupakan keadaan lanjut dan biasanya prognosis yang jelek^{1,5}. Pemeriksaan terhadap karsinoma nasofaring dilakukan dengan cara anamnesa penderita dan disertai dengan pemeriksaan nasofaringoskopi, radiologi, histopatologi, immunohistokimia, dan juga pemeriksaan serologi dengan menggunakan tehnik Enzyme Linked Immunosorbent Assay atau disingkat dengan ELISA⁶. Karena beberapa penelitian telah membuktikan bahwa di dalam serum penderita karsinoma nasofaring dijumpai EBNA-1 maka sebaiknya pasien yang mempunyai gejala yang mengarah ke karsinoma nasofaring dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan serologi yaitu antibodi anti EBV (EBNA-1).

Penderita karsinoma nasofaring tersebar di seluruh dunia dan terdapat daerah endemik di China Selatan. Jenis karsinoma ini merupakan bentuk keganasan ketiga yang dijumpai pada pria dengan insidensi di China Selatan berkisar antara 15-50% pertahun⁷.

Di Indonesia karsinoma nasofaring paling banyak dijumpai diantara tumor ganas di bidang THT dan usia terbanyak yang menderita adalah usia 40 tahun keatas⁸. Prevalensi karsinoma nasofaring di Indonesia sebesar 4,7/100.000 penduduk pertahun⁹. Di bagian THT RSUD Dr. Sutomo (selama tahun 2000-2001) poliklinik onkologi melaporkan penderita baru karsinoma nasofaring berjumlah 623 orang, laki-laki dua kali lebih banyak dibandingkan perempuan¹⁰. Di bagian THT RSUP H.Adam Malik, selama 1991-1996 mendapat kasus 160 tumor ganas, 94 kasus (58,81%) merupakan karsinoma nasofaring¹

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ada hubungan antara antibodi anti EBV EBNA-1 dalam serum dengan karsinoma nasofaring pada etnis Batak yang didiagnosa secara histopatologi.

BAHAN DAN CARA

Desain penelitian yang dipakai adalah studi kasus *cross sectional* bersifat deskriptif analitik. Penelitian dilakukan di laboratorium Spectrum Medan. Pasien karsinoma yang diperiksa berasal dari pasien yang datang berobat ke rumah sakit Haji Adam Malik Medan. Sampel yang diambil adalah semua pasien karsinoma nasofaring yang telah didiagnosa dengan karsinoma nasofaring secara histopatologi.

Sampel yang diambil adalah yang memenuhi kriteria inklusi seperti :

1. Semua penderita yang didiagnosa dengan karsinoma nasofaring secara pemeriksaan histopatologi.
2. Pasien yang dipilih adalah pasien yang berasal dari suku Batak. Adapun yang dimaksud dengan suku Batak di sini adalah Batak Toba, Mandailing, Karo, Dairi, Simalungun dan Nias.
3. Umur pasien yang diambil sebagai sampel di sini tidak dibatasi.
4. Sampel kontrol adalah pasien-pasien yang non KNF (atau orang sehat).

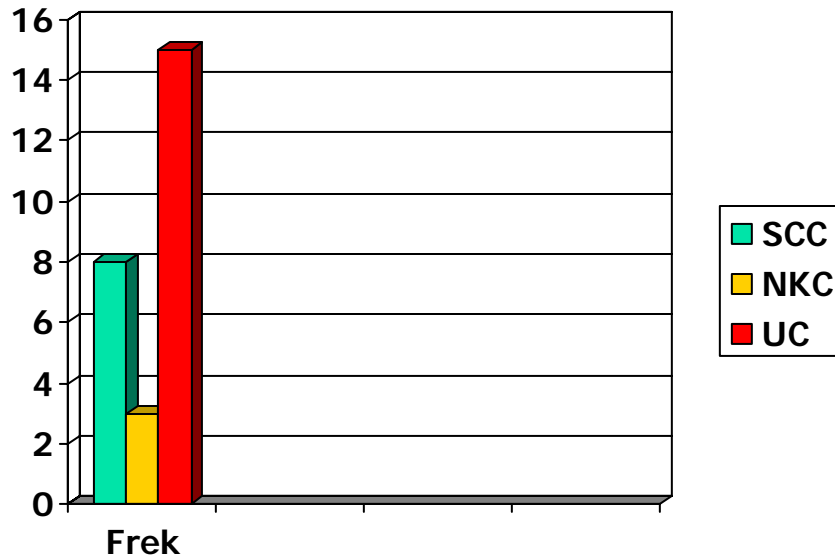
Berdasarkan perhitungan rumus jumlah sampel yang diperiksa sebanyak 20 sampel dan kontrol sebanyak 20 sampel. Tetapi pada penelitian ini sampel yang diperiksa sebanyak 26 kasus dan kontrol adalah 20.

HASIL

Tabel 1. Distribusi penderita karsinoma nasofaring berdasarkan histopatologis

Histopatologis	Frekwensi	Persentase
Karsinoma sel squamous keratinisasi	8	30,8
Karsinoma nasofaring tanpa keratinisasi	3	11,5
Karsinoma nasofaring undifferensiasi	15	57,7
Jumlah	26	100

Pada tabel di atas terlihat bahwa karsinoma nasofaring yang terbanyak adalah karsinoma yang undifferensiasi (57,7%)

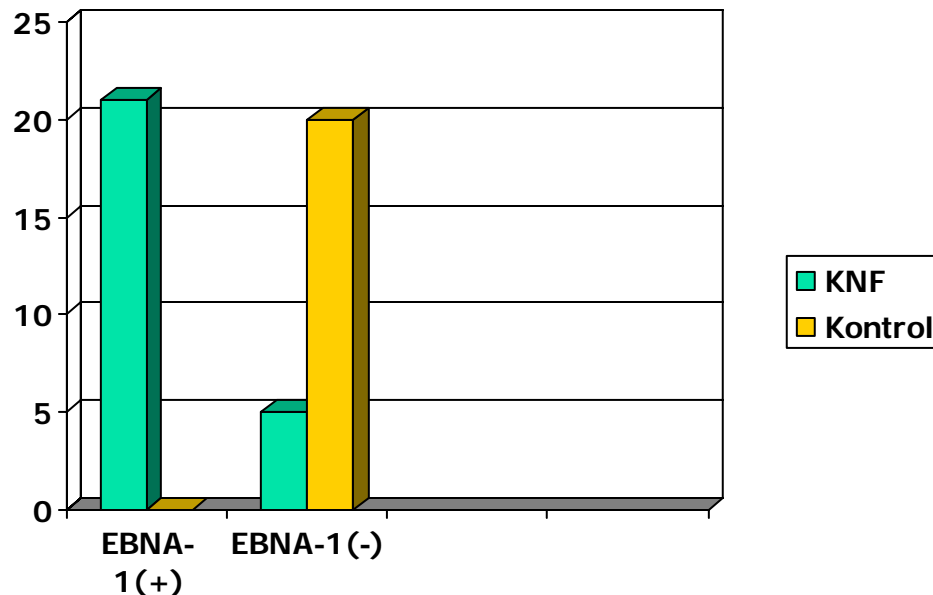


Grafik 1. Distribusi penderita karsinoma nasofaring berdasarkan histopatologis

Tabel 2. Hubungan konsentrasi EBNA-1 dengan karsinoma nasofaring

EBNA-1	Pasien (Persentase)	Kontrol (Persentase)
(+)	21 (80,8)	0 (0%)
(-)	5 (19,2)	20 (100%)
Jumlah	26 (100)	20 (100%)

$p < 0,05$

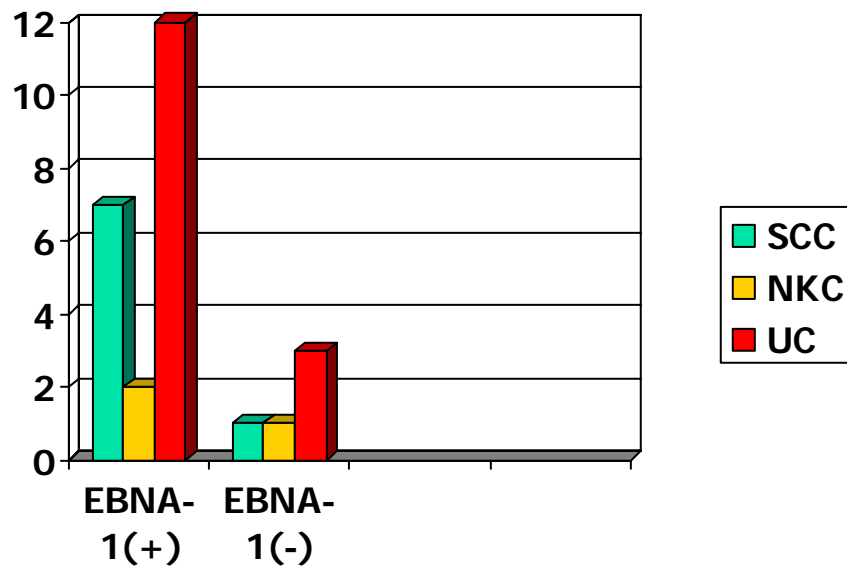


Grafik 2. Hubungan konsentrasi EBNA-1 dengan karsinoma nasofaring

Dari tabel di atas terlihat bahwa 80,8% sampel karsinoma nasofaring yang diperiksa mempunyai antibodi anti EBNA-1. Sedangkan 19,2% dari sampel ini tidak menunjukkan adanya antibodi anti EBNA-1. Pada pemeriksaan terhadap sampel kontrol yang bukan kasus karsinoma nasofaring ternyata 100% tidak mempunyai antibodi anti EBNA-1. Dengan uji statistik Chi-Square diperoleh nilai $p < 0,005$, berarti ada hubungan yang bermakna antara Antibodi anti Epstein Barr Virus (EBNA-1) dengan karsinoma nasofaring pada etnis Batak.

Tabel 3. Hubungan EBNA-1 dengan karsinoma nasofaring berdasarkan histopatologi

		Histopatologi			Total
		Karsinoma nasofaring tanpa keratinisasi	Karsinoma nasofaring sel squamous keratinisasi	Karsinoma nasofaring undifferensiasi	
EBNA 1	-	1	1	3	5
	+	2	7	12	21
Total		3	8	15	26



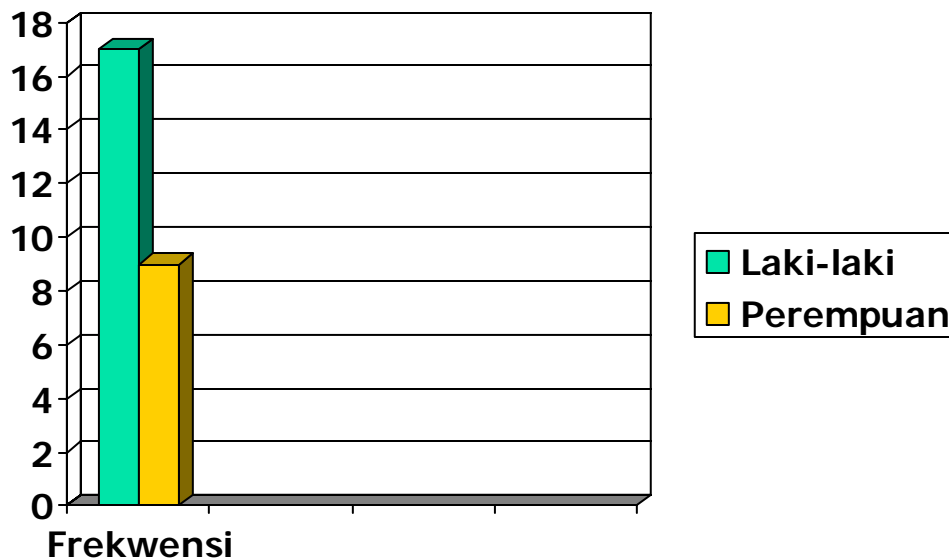
Grafik 3. Hubungan EBNA-1 dengan karsinoma nasofaring berdasarkan histopatologi

Pada tabel di atas terlihat bahwa dari 26 kasus karsinoma nasofaring yang diperiksa, 21 kasus mempunyai antibodi anti EBNA-1, di mana karsinoma nasofaring tanpa keratinisasi dari 3 kasus yang diperiksa, 2 kasus mempunyai antibodi anti EBNA-1, karsinoma nasofaring sel skuamous keratinisasi dari 8 kasus yang diperiksa, 7 kasus mempunyai antibodi anti EBNA-1, sedangkan karsinoma nasofaring yang tidak

terdifferensiasi dari 15 kasus yang diperiksa yang mempunyai antibodi anti EBNA-1 adalah 12 kasus. Dari hasil analisis data yang menggunakan uji *chi-square* diperoleh nilai $p > 0,05$ yang berarti tidak ada hubungan EBNA-1 dengan karsinoma nasofaring berdasarkan jenis histopatologi pada etnis Batak.

Tabel 4. Distribusi penderita karsinoma nasofaring berdasarkan jenis kelamin

Jenis kelamin	FREKWENSI	Persentase
Laki-laki	17	65,4
Perempuan	9	34,6
Total	26	100,0



Grafik 4. Distribusi penderita karsinoma nasofaring berdasarkan jenis kelamin.

Pada tabel ini terlihat penderita karsinoma nasofaring lebih banyak terjadi pada laki-laki (65,4) dibanding perempuan (34,6). Sedangkan kontrol yang diperiksa sebanyak 20 sampel, di mana 10 orang berjenis kelamin perempuan dan 10 orang berjenis kelamin laki-laki.

Tabel 5. Distribusi penderita karsinoma nasofaring berdasarkan umur dan jenis kelamin

GOLONGAN UMUR (TH)	PRIA	WANITA	JUMLAH	PERSENTASE
30-39	4	4	8	30,76
40-49	4	4	8	30,76
50-59	3	0	3	11,53
60-69	2	1	3	11,53
70-79	2	0	2	7,69
Jumlah	17	9	26	100

Dari hasil penelitian ini dijumpai usia yang paling banyak menderita karsinoma nasofaring adalah rentang usia 30-39 dan rentang usia 40-49.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini sebanyak 21 kasus (80,8%) pemeriksaan EBNA-1 menunjukkan nilai yang positif dari 26 kasus yang diperiksa. Distribusi dari pemeriksaan karsinoma nasofaring tersebut adalah bahwa pada karsinoma nasofaring yang undifferensiasi dijumpai 12 kasus (57,14%) mempunyai antibodi anti EBNA-1 dari 15 kasus yang diperiksa. Pada karsinoma sel squamous dijumpai 7 kasus (33,33%) mempunyai EBNA-1 yang positif dari 8 kasus yang diperiksa, sedangkan dari 3 kasus karsinoma keratinisasi menunjukkan 2 kasus (9,52%) yang antibodi anti EBNA-1 nya. Pemeriksaan terhadap 20 sampel kontrol menghasilkan 100% tidak mempunyai antibodi anti EBNA-1. Dengan uji statistik Chi-Square terhadap data-data di atas diperoleh nilai $p < 0,005$, berarti pada populasi yang diteliti dijumpai hubungan yang bermakna antara antibodi anti EBV (EBNA-1) dengan karsinoma nasofaring tersebut.

Hal ini sebagaimana telah kita ketahui bahwa infeksi virus epstein-barr merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya karsinoma nasofaring, di mana

umumnya infeksi virus epstein-barr ini sudah terjadi sewaktu masa anak-anak. Infeksi virus epstein-barr terjadi pada dua tempat utama yaitu sel epitel kelenjar saliva dan sel limfosit. Infeksi virus epstein-barr di limfosit dimulai dengan penyerangan virus dengan komplemen reseptor (molekul CD21) pada membran sel yang mengakibatkan terbentuknya genom virus yang baru (uncoating). Kemudian genom virus tersebut akan menuju nukleus. Kemudian genom virus menghasilkan berbagai protein yang akan meninggalkan nukleus dan akan bersirkulasi. Sel yang terinfeksi oleh virus epstein-barr dapat menimbulkan beberapa kemungkinan yaitu : sel menjadi mati bila terinfeksi dengan virus epstein-barr dan virus mengadakan replikasi, atau virus epstein- barr yang meninfeksi sel dapat mengakibatkan kematian virus sehingga sel kembali menjadi normal atau dapat terjadi transformasi sel yaitu interaksi antara sel dan virus sehingga mengakibatkan terjadinya perubahan sifat sel sehingga terjadi transformasi sel menjadi ganas sehingga terbentuk sel kanker¹¹. Di samping itu dengan adanya faktor kebiasaan sering mengkonsumsi makanan yang diasinkan, peranan lingkungan seperti debu, asap rokok, uap zat kimia dan juga faktor gen merupakan faktor resiko untuk terjadinya karsinoma nasofaring¹.

Hasil penelitian ini sejalan/sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Krisna terhadap karsinoma nasofaring, di mana dijumpai 20 kasus (69%) dari 29 kasus yang diperiksa menunjukkan adanya virus epstein-barr di dalam jaringan penderita dengan pemeriksaan PCR dan dijumpai 15 dari 20 kasus yang diperiksa dijumpai adanya antibodi anti EBNA-1 di dalam serum penderita tersebut.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Zachreni juga dijumpai adanya hubungan Virus Epstein-barr dengan karsinoma nasofaring, di mana pada penelitiannya dijumpai

sebanyak 56,66% jaringan penderita karsinoma nasofaring terdapat virus Epstein-barr yang diperiksa secara immunohistokimia.

Dengan demikian hasil penelitian ini menguatkan hasil-hasil penelitian sebelumnya yaitu terdapat hubungan yang erat dan bermakna antara infeksi virus Epsteinbarr dengan timbulnya karsinoma nasofaring.

Fachiroh dkk (2004) menyebutkan bahwa karsinoma nasofaring yang tidak terdifferensiasi 100% berhubungan dengan infeksi virus epstein-barr, tetapi pada penelitian ini, karsinoma nasofaring yang tidak terdifferensiasi ada yang tidak dijumpai keberadaan EBNA-1 di dalam serum plasma.

Pada penelitian ini didapati penderita karsinoma nasofaring pada kelompok 30-39 dan 40 - 49 sebanyak 30,76% , kelompok umur 50 – 59 dan 60 – 69 sebanyak 11,53% sedangkan kelompok umur 70 – 79 sebanyak 7,69%, pada penelitian ini dijumpai umur yang termuda pada usia 34 tahun sedangkan umur yang tertua dijumpai pada usia 79 tahun. Penelitian Zachreni (1999) terhadap penderita karsinoma nasofaring, penderita terbanyak pada usia 50-59 tahun (40%). Lutan di Medan (1979) usia termuda dijumpai adalah 10 tahun dan tertua pada usia 79 tahun. Penelitian Adenan (1994) di Medan umur termuda 13 tahun sedang tertua pada usia 76 tahun¹⁴, juga pernah dilaporkan di Semarang usia termuda terkena karsinoma nasofaring adalah usia 4 tahun , di Jakarta dilaporkan usia termuda 8 tahun, Palembang dan Bandung pada usia 13 tahun¹⁵ . Jadi ternyata usia seseorang tidak menentukan kapan kemungkinan untuk menderita karsinoma nasofaring.

Perbandingan laki-laki dan perempuan pada penelitian ini dijumpai sebanyak 17 (65,4%) kasus karsinoma adalah berjenis kelamin laki-laki, sedangkan perempuan dijumpai sebanyak 9 (34,6%) ksus. Perbandingan pria dan wanita pada penelitian Lutan

(1979) di Medan mendapatkan 3:1, Sastrowijoto (1994) di Yogyakarta 2:1, Knight (1988) di Amerika Selatan 3:1. Semua penelitian menyebutkan bahwa penderita karsinoma nasofaring lebih banyak pada laki-laki dibanding perempuan.

KEPUSTAKAAN

1. Zachreni I., Delyuzar, 1999, Tesis. Hubungan Virus Epstein Barr dengan Karsinoma Nasofaring secara Immunohistokimia, FK USU, Medan.
2. Mungerson M.S., Ikeda M., Lev.L., Longnecker R., and Portis T., 2003. Identification of latent membrane protein 2A (LMP2A) specific targets for treatment and eradication of Epstein-Barr virus (EBV) – associated diseases. *JAC*, 2003, 52: 152-154.
3. Krishna S.M., James S, Kattoor J and Balaram P, 2004. Serum EBV DNA as a Biomarker in Primary Nasopharyngeal Carcinoma of Indian Origin. *Jpn J Clin Oncol*. 34 (6) : 307-311.
4. Oberender, H., Nowak, R., Donvier, B.E., Venka, V., Tetrin, W. and Kankel, N. EBV specific antibodies in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Laryngorhinologie* 68: 181, 1989.
5. Armstrong R.W., Imrey P.B., Lyc M.S., Armstrong M.J., Yu M.C., Sani S., 2000, Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *International Journal of Epidemiology*. 29:991-8.
6. Simanjuntak A, 2002, Tesis. Distribusi Golongan Darah Penderita Karsinoma Nasofaring Dan Non Karsinoma Nasofaring Menurut Jenis Kelamin, FK USU, Medan.
7. Chan A.T.C., Teo P.M.L., Johnson P.J., 2002, Nasopharyngeal carcinoma. *Annals of Oncology* 13: 1007-1015.
8. Munir D. Beberapa Aspek Karsinoma Nasofaring pada Suku Batak di medan dan sekitarnya. *The Journal Of Medical School University of Sumatera Utara*, 2006; Vol.39 (3) : 223 – 226.
9. Soetjipto D, 1989 Karsinoma nasofaring. Dalam : Tumor telinga, hidung dan tenggorok. *Diagnosis dan penatalaksanaan*, Balai Penerbit FK UI, Jakarta, 71-84.
10. Li P, Ai P, Chen L, Yang Y, Li Z, Zhang H. Analysis on clinical data of 677 death cases with nasopharyngeal carcinoma. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za zhi*, 2002, Vol.16 (1): 15-6.
11. Watson D. James et al, 1988. The Genetic Basis of cancer, *Molecular Biology of The Gene*, Fourth edition, Chapter 26, hal. 1042-1043.
12. Fachiroh J., Schouten T., Hariwiyanto B., Paramita D.K., Harijadi A., Haryana S.M., Ng. Mun.H., and Middeldorp J.M. 2004. Molecular Diversity of Epstein-

- Barr Virus IgG and IgA antibody Responses in Nasopharyngeal carcinoma: a comparison of Indonesian, Chinese, and European Subjects. *JID*. 190 : 53-62
13. Lutan R. Blood- Groups and Nasopharyngeal Carcinoma, Departement of otolarynglogy North Sumatra University School of Medicine Dr. Pirngadi Hospital, Medan – Indonesia, 1988.
 14. Adnan A, 1996, Beberapa Aspek karsinoma nasofaring bag. THT FK USU RSUP.H.Adam Malik Medan, Tesis.
 15. Djodiharjo B, 1986, Karsinoma Nasofaring Pada Anak. Dalam : Kumpulan Naskah Ilmiah, Konas VIII Perhati, Ujung Pandang, 6-9 Juli, hal. 110-115.
 16. Bambang S.S. 1997, Asean Otorhinolaryngology- Head and Neck Surgery Journal Vol.1 No.1..W.H.O classification of the nasopharyngeal carcinoma in North Central Java.
 17. James D.Watson, et al, Molecular Biology of The Gene, fourth edition. Some DNA Repair Enzymes Recognize and Reverse Specific Products of DNA Damage : Photolyase and O⁶- Methylguanine Methyltransferase, page 346.

DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN BIDANG KESEHATAN

Jl. Dr. Mansur No. 05 Medan, 20155 – INDONESIA. Tel: +62-61-8211045; 8210555
Fax: +62-61-8216264, E-mail : komet_FKUSU@yahoo.com

PERSETUJUAN KOMITE ETIK TENTANG
PELAKSANAAN PENELITIAN BIDANG KESEHATAN
Nomor : 60 /KOMET/FK USU/ 2006

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Komite Etik Penelitian Bidang Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, setelah dilaksanakan pembahasan dan penilaian usulan penelitian yang berjudul :

"Hubungan Antibodi Anti EBV (EBNA-1) dengan Karsinoma Nasofaring"

yang menggunakan manusia dan hewan sebagai subjek penelitian dengan ketua Pelaksana/ Peneliti Utama : **dr. Rusdiana**
Dari Institusi : **Sekolah Pasca Sarjana USU**

dapat disetujui pelaksanaannya selama tidak bertentangan dengan nilai-nilai kemanusiaan dan kode etik penelitian biomedik.

Medan, 27 September 2006
Komite Etik Penelitian Bidang kesehatan
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Ketua.

(Prof. Dr. Sutomo Kasiman, SpPD., SpJP.)