

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

Limfoma Hodgkin (LH) merupakan neoplasma yang sebagian besar berasal dari *germinal center* sel limfosit B yang dapat diklasifikasikan menjadi *Classical Hodgkin Lymphoma* (CHL) dan *Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma* (NLPHL) (Hjalgrim & Jarrett, 2020). CHL dibagi lagi menjadi empat sub tipe berdasarkan histologisnya, yaitu *Nodular Sclerosis Classical Hodgkin Lymphoma* (NSCHL), *Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin Lymphoma* (LRCHL), *Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma* (MCCHL), dan *Lymphocyte-Depleted Classical Hodgkin Lymphoma* (LDCHL). Insidensi klasifikasi LH lebih banyak ditemukan pada CHL (90% kasus LH) daripada NLPHL (10% kasus LH) (Weltgesundheitsorganisation, 2017).

Berdasarkan data yang tersedia secara online pada *Global Cancer Observatory* (gco.iarc.fr), LH memperoleh peringkat 30 jenis kanker teratas di seluruh dunia. Insidensi LH mengalami peningkatan dari 79.990 kasus baru pada tahun 2018 menjadi 83.087 kasus baru pada tahun 2020 di seluruh dunia. Sedangkan di Indonesia, insidensi LH mengalami peningkatan dari 1.047 kasus baru pada tahun 2018 menjadi 1.188 kasus baru pada tahun 2020 (Bray dkk., 2018; Sung dkk., 2020). *International Agency for Research on Cancer* pada tahun 2018 mengungkapkan insidensi LH lebih

banyak ditemukan pada individu laki-laki (46.559 kasus) dibandingkan perempuan (33.431 kasus) (Hjalgrim & Jarrett, 2020).

Allah SWT telah memberikan petunjuk tentang penawar penyakit dalam surat Al-Isra' ayat 82

وَنُنَزِّلُ مِنَ الْقُرْآنِ مَا هُوَ شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ وَلَا يَزِيدُ الظَّالِمِينَ إِلَّا خَسَارًا

“Dan Kami turunkan dari Al-Qur'an (sesuatu) yang menjadi penawar dan rahmat bagi orang yang beriman, sedangkan bagi orang yang zalim (Al-Qur'an itu) hanya akan menambah kerugian.” (QS. Al-Isra' Ayat 82)

Ayat di atas menerangkan bahwa, Allah SWT memberikan kita penawar untuk menyembuhkan penyakit termasuk LH. Terapi LH dapat berupa kemoterapi dan radioterapi yang memiliki efek samping pada pasien (Armitage & Friedberg, 2020; Straus & Hertzberg, 2020; Yahalom dkk., 2020).

Respons terapi yang telah diberikan kepada pasien dapat dilihat dari *complete remission* pasien. Penelitian sebelumnya pada 3350 pasien LH yang terdaftar di Danish National Lymphoma Registry (LYFO) antara Januari 1982-Desember 2018, sebanyak 2424 pasien (72%) dilaporkan telah mencapai *complete remission*. Selain itu, penelitian pada 637 pasien LH yang dirawat di Universitas Debrecen antara tahun 1981-2010, 584 (91%) pasien telah dilaporkan mengalami *complete remission* (Andersen dkk., 2022; Pinczés dkk., 2018).

Virus Epstein-Barr (VEB) atau yang diketahui sebagai *Human Herpes Virus-4* (HHV-4) merupakan virus yang berasal dari keluarga herpes manusia. Ketika infeksi terjadi, VEB dapat mengeluarkan beberapa ekspresi

gen yaitu EBER1, EBER2, EBNA1, LMP1, LMP2A, dan LMP2B. VEB dapat menginfeksi sel limfosit B sehingga dapat memicu terjadinya LH. VEB memiliki peran onkogenik yang mengakibatkan penundaan apoptosis pada sel *Reed-Sternberg* LH yang berasal dari *germinal center* sel limfosit B (Piris dkk., 2020).

Jumlah orang yang memiliki LH VEB positif bervariasi tergantung pada wilayah di seluruh dunia, yaitu 30-50% di Amerika Serikat dan Eropa, sedangkan 100% di Vietnam, Kenya dan Honduras. Selain itu, LH VEB positif seringkali terlihat pada pasien dengan umur anak-anak (<10 tahun) dan dewasa (>60 tahun) (Piris dkk., 2020).

Infeksi VEB menjadi salah satu faktor penyebab timbulnya LH yang dibuktikan dengan tingginya jumlah kasus LH VEB positif di negara berkembang. Infeksi VEB dapat mempengaruhi respon terapi pada pasien LH, sehingga menurunkan prognosis pasien. Penelitian mengenai infeksi VEB khususnya ekspresi EBER terhadap remisi LH di Indonesia juga masih terbatas untuk mengoptimalkan pengobatan pada pasien LH. Oleh karena itu, peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui ekspresi *EBV-encoded small RNAs* (EBER) terhadap remisi Limfoma Hodgkin di RSUP dr. Sardjito.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan permasalahan yang telah diuraikan tersebut, maka dapat dirumuskan masalah penelitian ini adalah bagaimana ekspresi *EBV-encoded*

*small RNAs* (EBER) terhadap remisi Limfoma Hodgkin di RSUP dr.

Sardjito?

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini mempunyai tujuan sebagai berikut:

#### 1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui korelasi ekspresi *EBV-encoded small RNAs* (EBER) terhadap remisi Limfoma Hodgkin di RSUP dr. Sardjito.

#### 2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui gambaran *EBV-encoded small RNAs* (EBER) positif pada Limfoma Hodgkin di RSUP dr. Sardjito.
- b. Mengetahui gambaran remisi Limfoma Hodgkin di RSUP dr. Sardjito.
- c. Mengetahui ekspresi *EBV-encoded small RNAs* (EBER) terhadap remisi Limfoma Hodgkin di RSUP dr. Sardjito.

### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini mempunyai manfaat penelitian sebagai berikut:

1. Bagi ilmu pengetahuan: karya tulis ini diharapkan dapat digunakan untuk menambah informasi mengenai ekspresi *EBV-encoded small RNAs* (EBER) terhadap remisi Limfoma Hodgkin di RSUP dr. Sardjito.

2. Bagi pembaca dan peneliti: karya tulis ini diharapkan dapat digunakan untuk menambah wawasan bagi pembaca dan peneliti tentang ekspresi *EBV-encoded small RNAs* (EBER) terhadap remisi Limfoma Hodgkin di RSUP dr. Sardjito.

## E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti dan Tahun Peneliti	Judul Penelitian	Metode	Hasil Penelitian	Variabel	Perbedaan
Santisteban-Espejo A dkk, (2021)	<i>Prognostic Role of the Expression of Latent-Membrane Protein 1 of Epstein-Barr Virus in Classical Hodgkin Lymphoma</i>	Kuantitatif dengan metode pendekatan <i>cohort</i>	Ekspresi VEB dikaitkan dengan usia yang lebih tua, CHL subtype MCCHL, dan IPS <i>score</i> . OS dan PFS dikaitkan dengan adanya <i>Bulky disease</i> dan <i>advanced disease</i> . VEB positif menunjukkan OS dan PFS yang tidak signifikan yang tidak jauh lebih rendah dibandingkan VEB negatif untuk segala usia.	Variabel bebas: Ekspresi LMP1 dari VEB  Variabel tetap: <i>Classical Hodgkin Lymphoma</i>	Terletak pada variabel bebas, Variabel tetap, dan analisis data
Elsayed AA dkk, (2014)	<i>Prognostic significance of CD20 expression and Epstein-Barr virus (EBV) association in classical Hodgkin lymphoma in Japan: a clinicopathologic study.</i>	Kuantitatif dengan metode pendekatan <i>cohort</i>	CD20 positif menunjukkan hasil signifikan terhadap usia tua dan VEB. VEB positif, <i>Bulky disease</i> , trombositopenia, dan peningkatan LDH sebagai faktor prognosis yang buruk dari CHL.	Variabel bebas: Ekspresi CD20 dan <i>Epstein-Barr virus (EBV)</i>  Variabel tetap: <i>Classical Hodgkin Lymphoma</i>	Terletak pada variabel bebas, variabel tetap, dan analisis data
Wang dkk, (2021)	<i>Latent Epstein-Barr virus infection status and prognosis in patients with newlydiagnosed Hodgkin lymphoma in Southeast China: a single-centerretrospective study</i>	Kuantitatif dengan metode pendekatan <i>single-centered</i>	VEB positif memiliki hubungan signifikan dengan jenis kelamin ( $p=0,046$ ) dan lesi ektranodal ( $p=0,037$ ). Tidak ada hubungan signifikan antara status VEB dengan OS, dan FFS.	Variabel bebas: <i>Latent Epstein-Barr virus infection status</i>  Variabel tetap: Prognosis <i>Hodgkin Lymphoma</i>	Terletak pada variabel tetap