

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Limfoma merupakan penyakit keganasan yang menyerang limfoid dan merupakan sekitar 3-4% dari keganasan di dunia. Limfoma ini secara garis besar dapat diklasifikasikan menjadi limfoma Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin. Limfoma Hodgkin (LH) memiliki kekhasan berupa sel *Reed-Sternberg* (Weltgesundheitsorganisation, 2017). Pada tahun 2020, 0,4% dan 0,2% dari kasus terbaru dan angka kematian terkait dengan kanker yang telah dilaporkan disebabkan oleh Limfoma Hodgkin (Sung dkk., 2021). Insidensi tahunan dari limfoma Hodgkin pada tahun 2020 adalah 0,98 kasus per 100.000 populasi. Dan pada tahun yang sama, angka kematian yang telah dilaporkan adalah 23.376 kematian dengan mortalitas sebesar 0,26 per 100.000 orang (Huang dkk., 2022).

Setiap dari penyakit pasti akan ada obatnya, termasuk limfoma Hodgkin. Seperti yang telah disebutkan dalam hadits shahih riwayat Imam Bukhari, bahwa Rasulullah Shallallahu ‘Alaihi wa Sallam bersabda:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

“Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia juga menurunkan penawarnya.”  
(HR Bukhari).

Prognosis dari limfoma Hodgkin ini sendiri pada stadium awal (stadium I-IIA) sangat baik dengan *survival rates* sebesar 90% dan pada stadium lanjut *survival rates* sekitar 75%-90% (Townsend & Linch, 2012). Hal ini dapat terjadi karena adanya perkembangan dalam pengobatan limfoma dengan kemoterapi

multiagen dan adanya perencanaan pengobatan yang didasarkan atas faktor-faktor resiko pada pasien (Bröckelmann dkk., 2016). Salah satu faktor resiko yang diyakini berperan dalam patogenesis limfoma Hodgkin dan dapat mempengaruhi manajemen penyakit dan prognosis dari pasien antara lain adalah virus Epstein-barr (Weltgesundheitsorganisation, 2017).

Virus Epstein-barr (EBV) adalah virus yang termasuk dalam famili herpesvirus. Infeksi dari virus Epstein-barr diduga menyebabkan ekspresi gen pada sel-B limfosit yang memicu transformasi dan pemrograman ulang sel yang akhirnya berkembang menjadi limfoma Hodgkin (McDade, 2015). Pemeriksaan standar baku untuk deteksi EBV pada limfoma Hodgkin adalah dengan hibridisasi in situ (ISH) dari asam nukelat virus EBV (EBER) pada potongan jaringan (Kanakry dkk., 2013). Pada daerah tropis dan negara berkembang, hampir 100% dari kasus limfoma Hodgkin klasik merupakan limfoma Hodgkin dengan EBV positif (Weltgesundheitsorganisation, 2017). Beberapa faktor yang mempengaruhi antara lain karena tingginya prevalensi infeksi EBV pada negara tropis dan berkembang yang dapat terjadi karena adanya variasi genetik, faktor geografi dan usia (Irekeola dkk., 2022).

Keterlibatan ektranodal bisa jadi menjadi salah satu faktor yang yang dapat dipertimbangkan pada pasien Limfoma Hodgkin. Secara umum, lokalisasi dari limfoma Hodgkin terjadi pada lokasi intranodal dan hanya sebagian sedikit yang terlokalisasi pada ektranodal. Lokalisasi terutama pada limfoma Hodgkin klasik melibatkan regio servikal (75% dari kasus), diikuti dengan daerah mediastinal, aksilar, dan para-aortic. Keterlibatan ektranodal dapat timbul baik melalui

penyebaran dari situs tumor primer atau sebagai tumor primer di jaringan non-limfatik dan non-nodal. Invasi ekstranodal ke jaringan yang berdekatan dan jauh melalui penyebaran hematogen terjadi pada 5–10% kasus Limfoma Hodgkin (Guermazi dkk., 2001). Adanya keterlibatan ekstranodal merupakan salah satu parameter untuk mengklasifikasikan stadium pada limfoma Hodgkin dan mempengaruhi dari prognosis pasien (Weltgesundheitsorganisation, 2017).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ozturk et al. pada tahun 2020 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi EBER positif dengan keterlibatan ekstranodal pada pasien limfoma Hodgkin dengan pasien dengan EBER positif yang mengalami keterlibatan ekstranodal sebanyak 22,2% pada penelitian tersebut (Ozturk dkk., 2020).

Penelitian lain oleh Yang et al. pada tahun 2022 mencantumkan hubungan antara ekspresi EBER positif dengan lokalisasi dari limfoma Hodgkin di mana didapatkan dari 106 sampel, 98 sampel (92,45%) terlokalisasi pada nodal dan 8 sampel (7,55%) terlokalisasi pada ekstranodal.

Dari uraian serta data yang telah dicantumkan di atas diketahui bahwa virus Epstein-barr diduga memiliki peran dalam patogenesis dari penyakit limfoma Hodgkin. Dengan dilakukannya penelitian untuk mengetahui korelasi antara ekspresi *EBV-encoded RNA* (EBER) terhadap keterlibatan lokasi ekstranodal limfoma Hodgkin dapat menjadi faktor prediktif dalam diagnosis pasien dan mengetahui prognosis dari pasien ke depan terutama pada pasien dengan limfoma Hodgkin stadium awal. Namun, adanya keterbatasan penelitian yang telah dilakukan di mana belum ada penelitian yang secara khusus meneliti korelasi

ekspresi EBER terhadap keterlibatan ekstranodal limfoma hodgkin secara umum dan bagaimana mekanisme hubungan tersebut pada limfoma Hodgkin dengan EBER positif. Oleh karena itu, penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui korelasi ekspresi *EBV-encoded RNA* terhadap keterlibatan ekstranodal pada limfoma Hodgkin.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang sudah tertulis di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan yaitu bagaimana korelasi antara ekspresi *EBV-encoded RNA* (EBER) dan keterlibatan ekstranodal pada pasien Limfoma Hodgkin RSUP Dr. Sardjito?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi antara ekspresi *EBV-encoded RNA* (EBER) keterlibatan ekstranodal pada pasien Limfoma Hodgkin RSUP Dr. Sardjito.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui gambaran kejadian pasien Limfoma Hodgkin dengan EBER positif pada pasien Limfoma Hodgkin RSUP Dr. Sardjito.
- b. Mengetahui gambaran keterlibatan ekstranodal pada pasien Limfoma Hodgkin dengan EBER positif pada pasien Limfoma Hodgkin RSUP Dr. Sardjito.

- c. Menganalisis korelasi antara ekspresi *EBV-encoded RNA* (EBER) dan keterlibatan ektranodal pada pasien Limfoma Hodgkin RSUP Dr. Sardjito.

#### **D. Manfaat Penelitian**

##### **1. Manfaat Teoritis**

Penelitian ini dapat memberikan kontribusi kepada ilmu pengetahuan khususnya mengenai korelasi antara ekspresi *EBV-encoded RNA* (EBER) keterlibatan ektranodal pada pasien limfoma Hodgkin.

##### **2. Manfaat Praktis**

- a. Bagi instansi rumah sakit:

Memberikan kontribusi untuk peningkatan diagnosis limfoma Hodgkin dengan memberikan gambaran korelasi antara ekspresi *EBV-encoded RNA* (EBER) keterlibatan ektranodal pada pasien limfoma Hodgkin sebagai faktor prediktif prognosis pasien.

## E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti dan Tahun Peneliti	Judul Penelitian	Metode	Hasil Penelitian	Variabel	Perbedaan
Liu-qing Yang, Lei Wang, Li-ke Zuo, Zhi-ping Ma, Shu-fang Yan, Mei-hong Yang, Bo Liu, Xinxia Li (2022)	<i>Expression and prognostic analysis of STAT6(YE361) in Hodgkin lymphoma (Correlation of STAT6 and EBER expression with clinicopathological characteristics)</i>	Kuantitatif dengan metode pendekatan Kohort Retrospektif	dari 106 pasien limfoma Hodgkin, 98 sampel (92,45%) terlokalisasi pada nodal dan 8 sampel (7,55%) terlokalisasi pada ektranodal. Didapatkan hubungan signifikan antara ekspresi EBER dan lokasi primer limfoma Hodgkin	Variabel bebas: Ekspresi EBER pada limfoma Hodgkin  Variabel tetap: lokasi primer (ekstranodal dan intranodal)	Terletak pada variabel tetap dan desain penelitian yang mana pada penelitian ini berupa lokasi primer dari tumor dan menggunakan pendekatan kohort retrospektif
Vedia Ozturk, Aysun Senturk Yikilmaz, Aydan Kilicarslan, Sule Mine Bakanay, Sema Akinci, İmdat Dilek (2020)	<i>Epstein–Barr virus The Triple Positivity for EBV, PD-1, and PD-L1 Identifies a Very High-Risk Classical Hodgkin Lymphoma</i>	Kuantitatif dengan metode pendekatan Kohort retrospektif	dari 36 kasus, didapatkan 15 kasus dengan ekspresi EBER positif dan sebanyak 8 (22,2%) pasien didapatkan terdapat keterlibatan ektranodal dengan EBER positif. Terdapat hubungan signifikan antara kedua variabel yang diteliti.	Variabel bebas: Ekspresi EBER  Variabel tetap: keterlibatan ekstranodal	Terletak pada desain penelitian dimana pada penelitian tersebut menggunakan pendekatan kohort retrospektif