

**HUBUNGAN EKSPRESI LMP1 DENGAN *OVERALL SURVIVAL*
PASIEN *DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA* DI RSUP DR
KARIADI SEMARANG**



TESIS

**Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar
Dokter Spesialis Patologi Anatomik pada Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro**

dr. Silpi Hamidiyah

22041218320003

Pembimbing :

DR. dr. Udadi Sadhana, M.Kes, Sp.PA (K)

dr. Hermawan Istiadi, MSi.Med, Sp.PA

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 PATOLOGI ANATOMIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG 2022**

HALAMAN PENGESAHAN

Hubungan Ekspresi LMP1 dengan *Overall Survival* Pasien *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* di RSUP Dr Kariadi Semarang

Disusun Oleh :
dr. Silpi Hamidiyah
22041218320003

Telah dipertahankan di depan Tim penguji pada tanggal : 10 Maret 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima
Menyetujui

Pembimbing I



DR. dr. Udadi Sadhana, M.Kes. Sp.PA(K)
NIP : 19630821.199103.1.001

Pembimbing II



dr. Hermawan Istiadi, MSi.Med. SpPA
NIP : 198412142010121002

Penguji Ketua



dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes. Sp.PA(K)
NIP : 196206171990012001

Penguji Anggota



dr. Vega Karlowee, Sp.PA(K), PhD
NIP : 19800130.200812.2.002

Ketua Program Studi PPDS I Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro







dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes. Sp.PA(K)
NIP : 196206171990012001

LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Tesis** yang diajukan pada tanggal **11 - 25 Maret 2022** atas :

Nama Mahasiswa : dr. Silpi Hamidiyah
 NIM : 220412182320003
 Judul : Hubungan ekspresi LMP-1 dengan overall survival pasien Diffuse Large B-cell Lymphoma di RSUP Dr Kariadi Semarang

NO	NAMA	PENGUJI	TANDA TANGAN	TANGGAL
1.	Dr. dr. Udadi Sadhana, M. Kes, Sp. PA(K)	Pembimbing I		24/03/2022
2.	Dr. Hermawan Istiadi, Msi.Med, SpPA	Pembimbing II		21/03/2022
3.	dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA(K)	Penguji Ketua		22/03/2022
4.	dr. Vega Karlowee, Sp.PA(K). PhD	Penguji Anggota		25/03/2022

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas no. 17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Maret 2022

dr. Silpi Hamidiyah

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Silpi Hamidiyah
Tempat dan Tanggal Lahir : Jakarta, 28 Mei 1993
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. MI Umdaturrasikhien : Lulus tahun 2004
2. MTs Umdaturrasikhien : Lulus tahun 2007
3. SMA Negeri 76 Jakarta : Lulus tahun 2010
4. FK Universitas YARSI : Lulus tahun 2016
5. PPDS 1 PA FK UNDIP : (2019 – sekarang)

C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 2017-2018 : Dokter jaga klinik Dr. Said Al Hudri
: Dokter jaga klinik Hanuro Bekasi

D. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua
Ayah : H. Ma'mun Ahmad
Ibu : Hj. Yuminah
2. Saudara Kandung : dr. Said al Hudri
: Serda Ihya Ullumuddin
: Bripka Sukron Rizki, SH, MH

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyusun penelitian ini dengan judul “Hubungan Ekspresi LMP1 dengan *Overall Survival* Pasien *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* di RSUP Dr Kariadi Semarang”. Penelitian ini merupakan salah satu jenis penelitian yang baru dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, khususnya pada Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomi.

Penulis berharap penelitian ini dapat memberikan manfaat untuk meningkatkan wawasan dan pelayanan dalam bidang Patologi Anatomi, serta penatalaksanaan pasien *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* yang lebih komprehensif.

Penulis menyadari bahwa penulisan penelitian ini masih terdapat banyak kekurangan. Penulis berharap untuk mendapatkan masukan dari berbagai pihak, sehingga dapat menjadi sebuah penelitian dan tulisan yang lebih bermanfaat.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini.

Dengan segala kerendahan hati, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Dr. dr. Udadi Sadhana, M.Kes, Sp.PA (K) dan dr. Hermawan Istiadi, Msi. Med, Sp.PA, sebagai pembimbing yang telah meluangkan waktu, pikiran dan tenaga untuk membimbing penulis selama masa pendidikan, khususnya dalam pembuatan dan penyusunan karya ilmiah ini.
2. dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA(K), selaku Ketua Program Studi PPDS I Patologi Anatomi FK UNDIP Semarang atas segala bimbingan, dan nasehat selama menjalani pendidikan PPDS.
3. Seluruh guru-guru, staf pendidik PPDS I Patologi Anatomi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, Prof. dr. Soebowo, Sp.PA(K), Dr. dr. Indra Wijaya, Sp.PA(K), dr. Kasno, Sp.PA(K), dr. Noor Yazid, Sp.PA(K), dr. Siti Amarwati, Sp.PA(K), Dr. dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL, dr. Dik Puspasari, Sp.PA(K), dr. Meira Dewi Kusuma Astuti, Msi.Med, Sp.PA(K), dr. Vega Karlowee, PhD, Sp.PA(K), dr. Devia Eka Listiana, Msi.Med, Sp.PA(K), dr. Faiza Rizky, Sp.PA, atas segala bimbingan, ilmu, dan arahan selama penulis menempuh pendidikan PPDS I.

4. Kedua orang tua yang telah memberi dukungan, baik tenaga, pikiran dan doa selama penulis menempuh pendidikan PPDS.
5. Keluarga, terutama kakak kandung, kakak ipar, keponakan serta calon suami penulis yang selalu memberikan dukungan dan doa sehingga menjadi kekuatan bagi penulis dalam menjalani pendidikan PPDS.
6. Teman-teman seangkatan serta seluruh residen Patologi Anatomi UNDIP / RSUP Dr. Kariadi, terima kasih atas dukungan dan kerjasamanya selama ini.
7. Seluruh karyawan dan karyawan, staf kependidikan, staf administrasi, dan laboran di bagian/KSM Patologi Anatomi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi, yang telah membantu selama menempuh pendidikan PPDS ini.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang sudah membantu penulis selama menempuh pendidikan dan menyelesaikan penulisan tesis ini.

Semarang, Maret 2022

dr. Silpi Hamidiyah

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
RIWAYAT HIDUP.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	viii
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
ABSTRAK.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.5 Originalitas Penelitian.....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	8

2.1 Definisi	8
2.2. Klasifikasi.....	8
2.3. Epidemiologi.....	9
2.4. Etiologi.....	9
2.5. Lokasi.....	11
2.6. Gambaran Klinis.....	11
2.7. Histogenesis.....	12
2.8. Profil Genetik.....	14
2.9. Histopatologi.....	15
2.10. Prognosis dan Faktor Prediktif.....	18
2.11. Peran Epstein-Barr Virus Pada Limfomagenesis.....	24
2.12. Patogenesis Limfoma Melalui Jalur LMP1.....	28
2.13.Pola ekspresi LMP1 dan hubungan dengan overall survival pasien DLBCL.....	34
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS.....	37
3.1. Kerangka Teori.....	37
3.2. Kerangka Konsep.....	38
3.3. Hipotesis.....	38
BAB IV. METODE PENELITIAN.....	39
4.1. Ruang Lingkup Penelitian.....	39
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	39

4.3. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	39
4.4. Populasi dan Sampel Penelitian.....	40
4.5. Variabel Penelitian.....	41
4.6. Definisi Operasional.....	42
4.7. Alat dan Bahan Penelitian.....	44
4.8. Cara Pengambilan Sampel, Data, dan Instrumen Penelitian.....	46
4.9. Alur Penelitian.....	46
4.10. Analisa Data.....	46
4.11. Etika Penelitian.....	47
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	48
5.1. Hubungan ekspresi LMP1 dengan prognosis pasien DLBCL.....	48
5.2. Hubungan karakteristik usia dengan overall survival pasien DLBCL..	51
5.3. Hubungan gejala B dengan overall survival pasien DLBCL.....	52
5.4. Hubungan stadium tumor dengan overall survival pasien DLBCL.....	52
5.5. Hubungan sub tipe molekuler dengan survival pasien DLBCL.....	53
BAB VI. PEMBAHASAN.....	54
BAB VII. SIMPULAN DAN SARAN.....	58
DAFTAR PUSTAKA.....	60
LAMPIRAN.....	64

DAFTAR SINGKATAN

ABC	: Activated B-cell
ALK	: Anaplastic Lymphoma Kinase
BCL	: B-Cell Lymphoma
CD	: Cluster Differentiation
CTAR	: C-Terminal Activation Region
DLBCL	: Diffuse Large B-Cell Lymphoma
EBER	: EBV-encoded small nuclear RNA
EBV	: Epstein-Barr Virus
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
GCB	: Germinal Centre B-cell
HD	: Hodgkin disease
HHV	: Human Herpes Virus
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IHK	: Imunohistokimia
IPI	: International Prognostic Index
KNF	: Karsinoma Nasofaring
LCL	: Lymphoblastoid Cell Lineage
LDH	: Lactate Dehidrogenase
LMP1	: Latent Membrane Protein 1
LNH	: Limfoma Non Hodgkin

LUBAC	: Linear Ubiquitin Assembly Complex
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
miR-155	: MicroRNA (miR)-155
MUM	: Multiple Myeloma
NF-kB	: Nuclear Factor-kappa B
NIK	: Nuclear factor-kappa-B Inducing Kinase
OS	: Overall survival
PFS	: Progression Free Survival
R-CHOP	: Rituximab-Cyclophosphamide, Hydroxydaunomycin, Oncovin, dan prednisone
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
S1PR2	: Sphingosine-1-Phosphate Receptor 2
TAK	: Transforming growth factor-beta (TGFB) Activated Kinase
TES	: Transformation Effector Site
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TRADD	: Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Death Domain
TRAF	: Tumor Necrosis Factor - Receptor Associated Factors
WHO	: World Health Organization

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Originalitas Penelitian.....	6
Tabel 2.1	Klasifikasi <i>Diffuse Large B-cell lymphoma</i> berdasarkan varian morfologis dan subtipe molekular.....	8
Tabel 2.2	Sistem Skoring <i>The International Prognostic Index (IPI)</i>	20
Tabel 2.3	Stadium tumor Arbor Ann.....	20
Tabel 2.4	Status performa <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i> ..	21
Tabel 5.1	Tabel uji hubungan skor LMP1 terhadap overall survival DLBCL.....	48
Tabel 5.2	Hasil uji regresi logistik faktor-faktor yang berpengaruh terhadap overall survival pasien DLBCL.....	48
Tabel 5.3	Data karakteristik kelompok pasien DLBCL.....	49
Tabel 5.4	Hasil uji survival kaplan-meier berdasarkan keluaran.....	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Diferensiasi sel B normal dan hubungannya dengan sebagian besar neoplasma sel B.....	12
Gambar 2.2	Algoritme Hans untuk penggolongan sub tipe molekular berdasarkan pada pola ekspresi IHK.....	13
Gambar 2.3	<i>Diffuse large B cell lymphoma</i> , varian sentroblastik.....	16
Gambar 2.4	<i>Diffuse large B cell lymphoma</i> , varian immunoblastik dan varian anaplastik.....	17
Gambar 2.5	Gambaran skematik infeksi EBV pada pejamu yang sehat.....	26
Gambar 2.6	Gambaran skematik mengenai gen-gen virus yang terekspresi selama fase laten dan litik EBV.....	27
Gambar 2.7	Jalur aktivasi NF-kB kanonik dan nonkanonik yang dimediasi LMP1.....	29
Gambar 2.8	Mekanisme umpan balik jalur pensinyalan PI3K/AKT.....	33
Gambar 2.9	DLBCL menunjukkan positivitas dengan antibodi LMP-1 (pemeriksaan IHK) pada sel-sel B yang neoplastik.....	35
Gambar 3.1	Kerangka Teori.....	37
Gambar 3.2	Kerangka Konsep.....	38
Gambar 4.1	Alur penelitian.....	46
Gambar 5.1	Ekspresi LMP-1 (400x).....	48
Gambar 5.2	Grafik survival rate berdasarkan usia pasien DLBCL.....	51
Gambar 5.3	Grafik survival rate berdasarkan gejala B.....	52
Gambar 5.4	Grafik survival rate berdasarkan stadium tumor.....	53
Gambar 5.5	Grafik survival rate berdasarkan sub tipe molekular DLBCL.....	53

**HUBUNGAN EKSPRESI LMP-1 DENGAN *OVERALL SURVIVAL* PASIEN
DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA DI RSUP DR KARIADI
SEMARANG**

Silpi Hamidiyah¹, Udadi Sadhana², Hermawan Istiadi², Vega Karlowee², Ika Pawitra
Miranti²

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
RSUP Dr Kariadi Semarang

¹*Residen Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro, Semarang, Indonesia*

²*Staf Pengajar Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro, Semarang, Indonesia*

ABSTRAK

Latar Belakang : *Latent membrane protein 1* (LMP1) merupakan onkoprotein abnormal yang paling utama ditemukan pada infeksi virus Epstein-Barr (EBV). LMP1 sering terekspresi pada berbagai keganasan terkait EBV, salah satunya adalah diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). Beberapa literatur telah menjelaskan keterlibatan EBV terhadap outcome klinis pasien, namun nilai prognostik dari ekspresi LMP1 terhadap overall survival pasien DLBCL terkait EBV masih belum dapat dijelaskan.

Objektif : Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan ekspresi LMP1 dengan *overall survival* pasien DLBCL di RSUP Dr Kariadi Semarang.

Metode : Penelitian dengan desain cross sectional ini melibatkan 50 pasien DLBCL yang didiagnosis antara Januari 2017 sampai Juni 2018. Pengamatan dilakukan selama 60 bulan. Data yang dikumpulkan meliputi usia, gejala B, stadium tumor, sub tipe molekuler, dan survival 5 tahun. Analisis data menggunakan uji beda dan kurva Kaplan-Meier.

Hasil : Dari 50 pasien, sebagian besar berusia diatas 40 tahun (88%), jenis kelamin laki-laki (60%), sub tipe non GCB (62%), mengeluhkan semua gejala B (30%) dan stadium I (38%). Sebanyak 21 pasien meninggal (42%). Pasien dengan skor LMP1 yang tinggi menunjukkan overall survival yang lebih buruk secara bermakna dibandingkan dengan skor LMP1 yang rendah ($P < 0.001$).

Kesimpulan : Pasien DLBCL yang mengekspresikan LMP1 berhubungan dengan rendahnya overall survival 5 tahun dibandingkan dengan yang tidak mengekspresikan LMP1.

Kata Kunci : DLBCL, ekspresi LMP1, *overall survival*, Indonesia

**RELATION OF LATENT MEMBRANE PROTEIN-1 (LMP1) EXPRESSION
WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA OVERALL SURVIVAL IN
KARIADI GENERAL HOSPITAL**

Silpi Hamidiyah¹, Udadi Sadhana², Hermawan Istiadi², Vega Karlowee², Ika Pawitra
Miranti²

*Department of Anatomical Pathology, Medical Faculty of Diponegoro University, Dr. Kariadi
Hospital, Semarang, Indonesia*

¹*Resident, Department of Anatomical Pathology, Medical Faculty of Diponegoro University, Dr.
Kariadi General Hospital, Semarang, Indonesia*

²*Lecture, Department of Anatomical Pathology, Medical Faculty of Diponegoro University, Dr.
Kariadi General Hospital, Semarang, Indonesia*

ABSTRACT

Background : Latent membrane protein 1 (LMP1) is the most common oncoprotein found in Epstein-Barr virus (EBV) infection. LMP1 is frequently expressed in various EBV-related malignancies, one of which is diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). Several literatures have described the involvement of EBV in patient outcomes, but the prognostic value of LMP1 expression on DLBCL survival has not been elucidated.

Objective : This study aims to evaluate the relation between LMP1 expression with DLBCL overall survival in Kariadi General Hospital Semarang.

Methods : This study conducted with cross sectional design and involved 50 DLBCL patients diagnosed between January 2017 and June 2018, and 60 months observations. The data collected included age, B symptoms, tumor stage, molecular subtype, and 5-year survival. Data analysis using difference test and Kaplan-Meier curves.

Results : Of 50 patients, mostly were over 40 years old (88%), male (60%), non-GCB (62%), complained all B symptoms (30%) and stage I (38%). Total of 21 patients died (42%) through 5 years observations. In this study, patient with higher LMP1 scores significantly show shorter overall survival ($P < 0.001$).

Conclusion : LMP1 expressing DLBCL associated with poorer 5-year overall survival compared to non-LMP1 expressing DLBCL.

Keywords : DLBCL, LMP1 expression, overall survival, Indonesia