

SKRIPSI 2021

**PERBANDINGAN EKSPRESI GATA-3 PADA LIMFOMA
MALIGNANT DLBCL TIPE GERMINAL CENTER B (GCB)
DAN NON GERMINAL CENTER B/AKTIVATED B CELL
LYMPHOMA (Non GCB/ABC)**



OLEH :

HAIRUNNISA

C011181322

PEMBIMBING:

dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D,Sp.PA,DFM

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**PERBANDINGAN EKSPRESI GATA-3 PADA LIMFOMA
MALIGNANT DLBCL TIPE GERMINAL CENTER B (GCB)
DAN NON GERMINAL CENTER B/AKTIVATED B CELL
LYMPHOMA (Non GCB/ABC)**

**SKRIPSI Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Untuk
Melengkapi Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Sarjana
Kedokteran**

Hairunnisa C011181322

PEMBIMBING :

dr. Muh. Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA, DFM

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Bagian Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

“PERBANDINGAN EKSPRESI GATA-3 PADA LIMFOMA MALIGNA DLBCL TIPE GERMINAL CENTRE B-CELL (GCB) DAN NON-GERMINAL CENTRE B-CELL/ACTIVATED B-CELL LYMPHOMA (NON-GCB/ABC)”


Hari/Tanggal : Rabu, 15 Desember 2021

Waktu : 09.00 WITA

Tempat : Zoom Meeting

Makassar, 15 Desember 2021

Mengetahui,


dr. Muh Husni Cangara, PhD, SpPA, DFM

NIP. 19770409 200212 1 002

DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMI FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

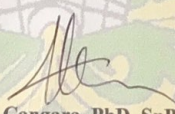
UNIVERSITAS HASANUDDIN

Skripsi dengan Judul :

“PERBANDINGAN EKSPRESI GATA-3 PADA LIMFOMA MALIGNA DLBCL TIPE
GERMINAL CENTRE B-CELL (GCB) DAN NON-GERMINAL CENTRE B-
CELL/ACTIVATED B-CELL LYMPHOMA (NON-GCB/ABC)”

Makassar, 15 Desember 2021

Pembimbing,


dr. Muh Husni Cangara, PhD, SpPA, DFM

NIP. 19770409 200212 1 002

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI


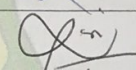
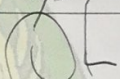
“PERBANDINGAN EKSPRESI GATA-3 PADA LIMFOMA MALIGNA DLBCL TIPE
GERMINAL CENTRE B-CELL (GCB) DAN NON-GERMINAL CENTRE B-
CELL/ACTIVATED B-CELL LYMPHOMA (NON-GCB/ABC)”

Disusun dan Diajukan Oleh :

Hairunnisa
C011181322

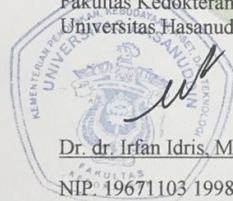
Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Muh Husni Cangara, PhD, SpPA, DFM	Pembimbing	
2	Dr.dr.Rina Masadah, MPhil, SpPA(K), DFM	Penguji 1	
3	Dr.dr. Berti J Nelwan, SpPA, M.Kes	Penguji 2	

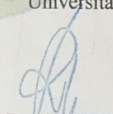
Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP: 19671103 199802 1 0001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP: 19680530 199703 2 0001

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Hairunnisa
NIM : C011181322
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Kedokteran
Judul Skripsi : Perbandingan Ekspresi GATA-3 pada Limfoma Maligna DLBCL tipe Germinal Centre B-Cell (GCB) dan Non-Germinal Centre B-Cell/Activated B Cell Lymphoma (Non-GCB/ABC)

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Muh Husni Cangara, PhD, SpPA, DFM. (.....)

Penguji 1 : Dr.dr.Rina Masadah, MPhil, SpPA(K), DFM (.....)

Penguji 2 : Dr.dr. Berti J Nelwan, SpPA, M.Kes (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 15 Desember 2021

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Hairunnisa

NIM : C011181322

Program Studi : Pendidikan Dokter

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 22 Desember 2021

Yang Menyatakan



Hairunnisa

Nim : C011181322

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT, Sang Maha Pencipta dan Pengatur Alam semesta atas berkat dan rahmatnya sehingga penulis mampu menyelesaikan proposal penelitian yang berjudul “Perbandingan Ekspresi GATA-3 pada Limfoma Maligna Germinal Center B (GCB) dan non Germinal Center B/Aktivated B Cell Lymphoma (non GCB/ABC)”. Adapun tujuan dari penulisan proposal penelitian ini adalah untuk membuat skripsi sebagai salah satu syarat meraih gelar sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Dalam menyusun makalah ini, tidak sedikit kesulitan dan hambatan yang penulis alami. Namun berkat dukungan, dorongan dan semangat dari orang terdekat sehingga penulis mampu menyelesaikannya. Pada kesempatan ini, penulis hendak menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan moril maupun materiil sehingga proposal penelitian ini dapat selesai. Ucapan terima kasih ini penulis tujukan kepada :

1. **Allah SWT** berkat Ridho-nya penulis mampu menyelesaikan Proposal penelitian ini.
2. **dr. Muhammad Husni Cangara, PhD,SpPA,DFM.** Selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktunya memberikan arahan dan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal ini tepat waktu.
3. Kedua orangtua tercinta, ibunda **Dra.Erlinda, apt** dan alm. **Dr. H. Haryanda, M.kes** yang telah membesarkan dan tidak pernah merasa Lelah dalam mendidik dan memberi cinta yang tulus serta doa yang tidak pernah putus kepada peneliti
4. Kepada saudara tersayang, **Reza Hardian S.STP** yang selalu memberikan dorongan, semangat, kasih sayang, bantuan dan motivasi terus menerus.

5. Kepada sahabat-sahabat peneliti, “**BUDOK CANTIK**”, **Ulfiani, Rahmi, Zuhra, Raudhah, Febi, Nadya, Novi, Sylvania, dan Rifa** yang selalu memberikan semangat kepada peneliti sehingga skripsi ini dapat selesai tepat waktu.
6. Kepada **Rahmawati Putri Reski** yang peneliti anggap sebagai saudara, serta **Rusli** teman seperjuangan skripsi, yang tidak bosan-bosannya membantu peneliti baik secara langsung maupun tidak langsung.
7. Kepada sahabat kecil saya, **Sri puspitasari** dan **Muh. Alfian** serta anggota **RSP** lainnya yang telah mendukung saya menyelesaikan skripsi ini.
8. Seluruh pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu dan memberikan dorongan serta semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal penelitian ini.

Meskipun telah berusaha menyelesaikan proposal penelitian ini sebaik mungkin, penulis menyadari bahwa proposal penelitian ini masih ada kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari paea pembaca guna menyempurnakan kekurangan dalam penyusunan proposal penelitian ini.

Akhir kata, penulis berharap semoga proposal penelitian ini berguna bagi para pembaca dan pihak-pihak yang berkepentingan.

Makassar, 5 Desember 2021

HAIRUNNISA

Penulis

**PERBANDINGAN EKSPRESI GATA-3 PADA LIMFOMA MALIGNA
GERMINAL CENTRE B-CELL (GCB) DAN NON GERMINAL CENTRE
B-CELL/AKTIVATED B-CELL LYMPHOMA (NON-GCB/ABC0**

Muh. Husni Cangara¹, Hairunnisa²

¹Dosen Departemen Ilmu Forensik, Fakultas Kedokteran, Universitas
Hasanuddin, Indonesia

²Mahasiswa S1 Program Studi Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran,
Universitas Hasanudin, Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: Limfoma merupakan keganasan tersering kedua setelah leukemia pada sel limfosit. Insiden Limfoma maligna di dunia yaitu 3,37% dari semua keganasan. Limfoma Non Hodgkin merupakan keganasan proliferasif akibat perubahan atau mutasi DNA pada limfosit. Limfoma Maligna non Hodgkin juga dapat dibagi lagi menjadi Germinal Center B (GCB) dan non Germinal Center B (non GCB) menggunakan pendekatan berbasis ekspresi gen atau immunohistokimia (IHC). Germinal centre (GC) merupakan organ limfoid yang terbentuk di jaringan sekunder sebagai respon terhadap tantangan antigenik dan merupakan tempat terjadinya hipermutasi somatik dan menghasilkan sel B GC. GATA-3 merupakan gen pada kromosom 10p15 yang merupakan pengatur utama sel T dan terlibat dalam hematopoiesis.

Tujuan : Untuk mengetahui perbandingan ekspresi GATA-3 pada Limfoma Maligna GCB dan Non-GCB

Metode : Teknik pengambilan sampel menggunakan paraffin blok jaringan tumor organ kelenjar getah bening yang dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi RS Universitas Hasanuddin Makassar, RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo, dan Laboratorium Sentra Diagnostik Makassar (SDPM) tahun 2017 sampai tahun 2019.

Hasil : Dari 36 sampel Limfoma maligna diperoleh sampel terbanyak pada rentang 48 – 59 tahun (39%) dengan jenis kelamin terbanyak yaitu laki-laki sebanyak 20 sampel (56%). Sampel limfoma maligna GCB sebanyak 9 sampel (25%) dan limfoma maligna Non-GCB sebanyak 27 sampel (75%). Pada pewarnaan immunohistokimia GATA-3 terlihat ekspresinya pada inti sel tumor, dimana berdasarkan hasil penelitian tidak ditemukan perbedaan bermakna pada skor dan ekspresi GATA-3 pada limfoma Maligna GCB-dan Non-GCB

Kata kunci : GATA-3, Limfoma Maligna, GCB dan non-GCB, Immunohistokimia.

COMPARISON OF GATA-3 EXPRESSION IN GERMINAL CENTRE B-CELL (GCB) AND NON GERMINAL CELL B-CELL/ACTIVATED B-CELL LYMPHOMA (NON-GCB/ABC)

Moh. Husni Cangara¹, Hairunnisa²

¹Lecturer of the Department of Forensic Science, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Indonesia

²S1 Student of General Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Hasanudin University, Indonesia

ABSTRACT

Background: Lymphoma is the second most common malignancy after leukemia in lymphocytes. The incidence of malignant lymphoma in the world is 3.37% of all malignancies. Non-Hodgkin's lymphoma is a proliferative malignancy due to DNA changes or mutations in lymphocytes. Non-Hodgkin's malignant lymphoma can also be subdivided into Germinal Center B (GCB) and non Germinal Center B (non GCB) using gene expression-based or immunohistochemical (IHC) approaches. The germinal center (GC) is a lymphoid organ that forms in secondary tissues in response to antigenic challenge and is the site of somatic hypermutation and the production of GC B cells. GATA-3 is a gene on chromosome 10p15 which is a major regulator of T cells and is involved in hematopoiesis.

Purpose : To find out the comparison of GATA-3 expression in GCB and Non-GCB Malignant Lymphoma

Method : The sampling technique used paraffin block tumor tissue of lymph nodes which was sent to the Anatomical Pathology Laboratory, Hasanuddin University Hospital, Makassar, RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo, and the Makassar Diagnostic Center Laboratory (SDPM) from 2017 to 2019.

Results : Of the 36 samples of malignant lymphoma, the highest sample was obtained in the range of 48 - 59 years (39%) with the highest sex is man 20 samples (56%). There were 9 samples of GCB malignant lymphoma (25%) and 27 samples of Non-GCB malignant lymphoma (75%). In immunohistochemical staining of GATA-3, its expression was seen in the nucleus of tumor cells, where based on the results of the study there was no significant difference in scores and GATA-3 expression in GCB- and Non-GCB Malignant lymphomas.

Keywords : GATA-3, Malignant Lymphoma, GCB and non-GCB, Immunohistochemistry.

Daftar Isi

PERBANDINGAN EKSPRESI GATA-3 PADA LIMFOMA MALIGNANT GERMINAL CENTER B (GCB) DAN NON GERMINAL CENTER B/AKTIVATED B CELL LYMPHOMA (NON GCB/ABC)	I
KATA PENGANTAR.....	II
ABSTRAK.....	X
BAB 1.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2. RUMUSAN MASALAH.....	3
1.3. TUJUAN PENELITIAN.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4.MANFAAT PENELITIAN	4
BAB 2.....	6
TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. ANATOMI SISTEM LIMFATIK.....	6
2.2. LIMFOMA MALIGNA	7
2.2.1 Definisi dan Epidemiologi.....	7
2.2.2 Etiologi dan Faktor Resiko Limfoma Maligna.....	8
2.2.3 Klasifikasi Limfoma Maligna.....	9
2.2.4. Patofisiologi Limfoma maligna.....	13
2.3. GERMINAL CENTRE B (GCB) DAN NON GCB	16
2.4. GATA-3	18
BAB 3.....	22
KERANGKA KONSEPTUAL	22
3.1. KERANGKA TEORI	22
3.2. KERANGKA KONSEP	23
3.3 DEFINISI OPERASIONAL	23
3.3.1 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).....	23
3.3.2 Ekspresi GATA-3	23
3.3.3 Pewarnaan imunohistokimia GATA-3	23
3.4. Kriteria Objektif.....	24
BAB 4.....	25
METODE PENELITIAN	25
4.1 RANCANGAN PENELITIAN	25
4.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	25
4.3 SUBJEK PENELITIAN	25
4.3.1. Populasi Penelitian.....	25
4.3.2. Sampel dan cara pengambilan sampel penelitian.....	26
4.3.3. Perkiraan besar sampel	26
4.4. KRITERIA INKLUSI	26
4.5. KRITERIA EKSKLUSI	27
4.6. METODE SAMPLING	27
4.7. CARA KERJA.....	27
4.7.1. Alokasi subyek.....	27
4.7.2. Prosedur pewarnaan Hematoksilin Eosin.....	28

4.7.3. <i>Prosedur pewarnaan imunohistokimia</i>	29
4.7.4. <i>nterpretasi hasil imunohistokimia</i>	30
4.8. PENGOLAHAN DAN ANALISA DATA.....	30
4.9. ALUR PENELITIAN.....	32
4.10. RANCANGAN PROGRAM	33
BAB 5.....	34
HASIL PENELITIAN	34
5.1 KARAKTERISTIK SAMPEL PENELITIAN.....	34
5.2 EKSPRESI GATA-3 PADA LIMFOMA MALIGNA GCB DAN NON-GCB	35
BAB 6.....	40
PEMBAHASAN	40
6.1 KARAKTERISTIK SAMPEL PENELITIAN.....	40
6.2 EKSPRESI GATA-3 PADA LIMFOMA MALIGNA GCB DAN NON-GCB.....	41
BAB 7	44
KESIMPULAN DAN SARAN.....	44
7.1 KESIMPULAN.....	44
7.2 SARAN	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Organ system limfatik.....	21
Gambar 5.1 (A) Ekspresi GATA-3 pada limfoma maligna DLBCL tipe Non-GCB Dengan pembesaran 40x, (B) Ekspresi GATA-3 pada limfoma maligna DLBCL tipe GCB dengan pembesaran 40x.....	52

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Karakteristik Sampel Penelitian.....	48
Table 5.2 Perbedaan persentase sel GATA-3 pada limfoma maligna GCB dan Non-GCB	50
Table 5.3 Perbedaan skor GATA-3 pada limfoma maligna GCB dan Non-GCB.....	51
Table 5.4 Perbedaan intensitas warna GATA-3 pada limfoma maligna GCB dan Non-GCB	52
Table 5.5 Perbedaan skor total GATA-3 pada limfoma maligna GCB dan Non-GCB	
Table 5.6 perbedaan ekspresi GATA-3 pada limfoma maligna GCB dan Non-GCB.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Permohonan Izin Penelitian	
Lampiran 2 Rekomendasi Persetujuan Etik	
Lampiran 3 Permohonan Izin	
Lampiran 4 Data Penelitian	
Lampiran 5 Analisis Data	
Lampiran 6 Biodata	

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Limfoma maligna merupakan kanker sel limfosit yang berkembang terus menerus yang menyebabkan pembesaran kelenjar getah bening karena muncul dalam sistem limfatik. Limfoma merupakan keganasan tersering kedua setelah leukemia pada sel limfosit. Berdasarkan ada tidaknya sel Reed Sternberg, limfoma dibagi menjadi dua, yaitu limfoma Hodgkin dan Limfoma Non Hodgkin. Dimana pada Limfoma H odgkin dapat ditemukan sel Reed-sternberg sedangkan pada Limfoma Non Hodgkin tidak.

Insiden Limfoma maligna di dunia yaitu 3,37% dari semua keganasan. Dalam 4 dekade terakhir meningkat dengan rata-rata 3-4% (Kemenkes, 2015). Limfoma Hodgkin jarang dijumpai di Amerika Serikat, dengan tingkat insidensi 2,6 kasus per 100.00 orang. Berdasarkan data Global Cancer Observatory tahun 2018, Limfoma Hodgkin menempati peringkat ke 27 untuk jumlah keganasan kasus baru diseluruh dunia dengan persentasi kasus 0,44% dan angka mortalitas 0,27%. Sedangkan di indonesia sendiri tercatat 1047 limfoma hodgkin kasus baru dengan persentase 0,30% dan angka mortalitas 0,28% (Bray et al., 2018)

Pada tahun 2012, Limfoma Non Hodgkin merupakan salah satu dari sepuluh penyakit kanker terbanyak. Sekitar 90% penderita Limfoma merupakan Limfoma Non Hodgkin, sisanya adalah Limfoma Hodgkin. Limfoma Non Hodgkin lebih sering ditemukan pada australia, eropa dan amerika. Sementara insidensi terendah ditemukan di Asia dan afrika kecuali afrika timur (Torre et al., 2015). Insidensi Limfoma Non Hodgkin di global yaitu 4,3% dengan angka

mortalitas 3,3%. Five-year survival rate di Amerika Serikat saat ini adalah 72% dengan jumlah kematian 5,6 per 100.000 orang per tahun (“Non-Hodgkin Lymphoma - Cancer Stat Facts,” n.d.).

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, didapatkan prevalensi penderita limfoma di Indonesia pada tahun 2013 sebanyak 0,06% sebanyak 14.905 orang. Prevalensi tertinggi sebanyak 0,25% atau sebanyak 890 orang terdapat pada provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta. Provinsi dengan jumlah penderita terbanyak yaitu Jawa Barat sebanyak 2.728 orang. Sedangkan di Provinsi Sulawesi selatan sebanyak 0,11% dengan estimasi jumlah penderita sebanyak 914 (kemenkes, 2013).

Limfoma maligna disebabkan oleh beberapa hal termasuk genetik, infeksi virus dan bakteri, serta kondisi imun. Limfoma biasanya muncul sebagai adenopati tanpa rasa sakit dengan gejala demam, penurunan berat badan dan keringat malam (Lewis et al., 2020). Limfoma Hodgkin merupakan keganasan sel B yang jarang ditemukan, dimana pada biopsi dapat ditemukan sel Reed-Sternberg (Ansell, 2015). Limfoma Non Hodgkin merupakan keganasan proliferasi akibat perubahan atau mutasi DNA pada limfosit. Limfosit B dan T adalah bagian penting dari sistem kekebalan tubuh yang berfungsi melindungi tubuh dari infeksi. Penyebab dari limfoma ini adalah immunosupresi, infeksi virus Epstein-Barr, dan gangguan inflamasi autoimun (Singh et al., 2020).

Limfoma Maligna non Hodgkin juga dapat dibagi lagi menjadi Germinal Center B (GCB) dan non Germinal Center B (non GCB) menggunakan pendekatan berbasis ekspresi gen atau immunohistokimia (IHC). Germinal centre (GC) merupakan organ limfoid yang terbentuk di jaringan sekunder

sebagai respon terhadap tantangan antigenik dan merupakan tempat terjadinya hipermutasi somatik dan menghasilkan sel B GC. Setelah sel B GC berdiferensiasi menjadi sel B memori dan sel plasma, akan keluar dari GC dan kembali ke sirkulasi untuk menghasilkan antibodi afinitas tinggi (Suan et al., 2017). Limfoma malignant non GCB berbeda dengan GCB, dimana GCB memiliki prognosis lebih baik dibanding non GCB (Utomo et al., 2018).

GATA-3 merupakan gen pada kromosom 10p15 yang merupakan pengatur utama sel T dan terlibat dalam hematopoiesis (Mak and Saunders, 2006). GATA-3 banyak diekspresikan dalam Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL) dan Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL). Pada limfoma sel T, GATA-3 meningkatkan produksi sitokin terkait Th2 (Boonstra et al., 2017). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui bagaimana perbandingan ekspresi GATA-3 pada Limfoma maligna GCB dan non GCB. Dimana telah ada penelitian sebelumnya didapatkan ekspresi GATA-3 pada CTCL dan PTCL maka dari itu akan diteliti bagaimana ekspresi GATA-3 pada Limfoma maligna GCB dan non GCB.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti merumuskan masalah sebagai berikut:

Bagaimana perbandingan ekspresi GATA-3 pada Limfoma maligna Germinal Center B (GCB) dan non Germinal Center B (non GCB) di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai ekspresi GATA-3 pada limfoma maligna non-Hodgkin tipe

Diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL) pada subtype *Germinal centre-like B-cell* (GCB) dan *Activating B-like cell* (ABC).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan ekspresi GATA-3 pada limfoma maligna non Hodgkin tipe

Diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL) subtype *Germinal centre-like B-cell* (GCB)

1. Menentukan ekspresi GATA-3 pada limfoma maligna non Hodgkin tipe

Diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL) subtype *Activating B-like cell* (ABC).

2. Membandingkan ekspresi GATA-3 pada limfoma maligna non Hodgkin

tipe *Diffuse large B-Cell lymphoma* (DLBCL) pada subtype *Germinal centre-like B-cell* (GCB) dan *Activating B-like cell* (ABC).

1.4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang konsep biologis limfoma maligna non-Hodgkin tipe *Diffuse large B-Cell lymphoma* (DLBCL)

2. Memberikan informasi mengenai perbedaan ekspresi GATA-3 pada limfoma maligna non Hodgkin tipe *Diffuse large B-Cell lymphoma* (DLBCL) subtype *Germinal centre-like B-cell* (GCB) dan *Activating B-like cell* (ABC/non-GCB)

3. Data penelitian ini dapat digunakan sebagai faktor prediktif dan faktor prognostik pasien limfoma maligna terutama untuk menilai kemajuan kemoterapi, dan kedepannya untuk imunoterapi.

4. Memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu kedokteran di Indonesia

BAB 2

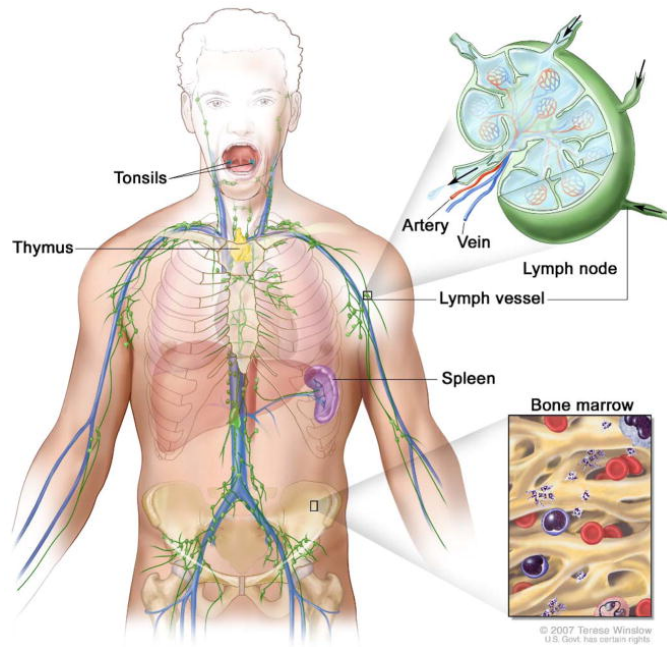
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi sistem limfatik

Sistem limfatik merupakan sistem yang mentransportasi cairan yang disebut limfe. Cairan limfe berfungsi untuk mendistribusikan sel-sel dan faktor imunitas ke seluruh tubuh dan bersama dengan sistem sirkulasi darah mendrainase cairan dari sel dan jaringan tubuh. Sistem limfatik ini mengandung sel imunitas seperti sel limfosit yang berfungsi melindungi tubuh dari antigen (Ferrer, 1998).

Sistem limfatik dibagi atas sistem konduksi, jaringan limfoid, dan organ limfoid. Sistem konduksi terdiri atas pembuluh tubuler yang berfungsi mentransportasi cairan limfe. Jaringan limfoid merupakan jaringan penyambung retikuler yang diinfiltrasi oleh limfosit yang tersebar luas diseluruh tubuh. Sedangkan organ limfoid merupakan massa atau sekumpulan jaringan limfoid yang dikelilingi kapsul dan dilapisi epitelium (Donahue et al., 2017).

Organ limfoid termasuk limpa, timus dan amandel. Adapun komponen vitalnya ialah sumsum tulang dimana tempat sel darah putih diproduksi. Secara fungsional, sistem pembuluh limfatik berjalan sejajar dengan sistem darah vena. Pembuluh limfatik membawa getah bening yang sebagian besar adalah air yang dikumpulkan dari ruang jaringan interstisial (Moore and Bertram, 2018)



Gambar 2.1. Organ sistem limfatik (Moore and Bertram, 2018)

2.2. LIMFOMA MALIGNA

2.2.1 Definisi dan Epidemiologi

Limfoma merupakan istilah umum dari kanker darah yang menyebabkan pembesaran kelenjar getah bening karena muncul dalam sistem limfatik. Limfoma sendiri disebabkan oleh keadaan abnormal sel-sel limfosit B atau T yang mempunyai fungsi menjaga daya tahan tubuh dari infeksi. Sistem limfatik merupakan jaringan pembuluh yang mengedarkan cairan getah bening yang berdekatan dengan kelenjar (kemenkes, 2015)

Limfoma Maligna merupakan kanker sel limfosit yang berkembang terus menerus dan dapat terjadi penyebaran diseluruh sistem limfatik tubuh. Ada sebuah penelitian mengatakan bahwa limfoma maligna berkaitan dengan beberapa penyakit inflamasi kronis seperti artritis reumatoid dan sindrom sjogren (Rahman, 2014). Obat-obatan seperti phenytoin juga berhubungan dengan kejadian limfoma malignan karena dapat menyebabkan pseudo limfoma (*limfoma like syndrom*),

dimana pseudo limfoma ini membaik ketika obat tersebut dihentikan. Secara garis besar Limfoma maligna di bagi menjadi Limfoma Hodgkin dan Limfoma Non Hodgkin. Kebanyakan penderita limfoma merupakan Limfoma Non Hodgkin yaitu 90% dari penderita sedangkan 10% merupakan Limfoma Hodgkin.

Insiden Limfoma maligna di dunia yaitu 3,37% dari semua keganasan. Dalam 4 dekade terakhir meningkat dengan rata-rata 3-4%. Pada Limfoma Hodgkin didapatkan kenaikan insiden 1,1% dan 0,7 pada wanita sedangkan pada Limfoma Non Hodgkin didapatkan peningkatan 6% pada pria dan 4,1% pada wanita. Berdasarkan data kementerian kesehatan indonesia tahun 2013, angka kejadian limfoma di indonesia sebanyak 0,06% dengan jumlah pasien 14.905, dimana jumlah penderita terbanyak pada provinsi Jawa Barat sebanyak 2.728. Sedangkan pada Provinsi Sulawesi selatan sebanyak 0,11% dengan estimasi jumlah penderita sebanyak 914 (kemenkes, 2015)

2.2.2 Etiologi dan Faktor Resiko Limfoma Maligna

Saat ini penyebab limfoma belum diketahui sepenuhnya. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ada beberapa faktor resiko yang menjadi peluang berkembangnya limfoma. Faktor resiko yang dimaksud adalah sebagai berikut:

- Usia

Limfoma Hodgkin terjadi pada usia 15-30 tahun dan usia diatas 55 tahun, sedangkan pada Limfoma Non Hodgkin meningkat seiring bertambahnya usia khususnya pada usia diatas 60 tahun.

- Infeksi

- Infeksi HIV
- Infeksi virus Epstein-Barr

- Infeksi *H pylori*, bakteri yang hidup di traktus digestif
- Infeksi virus Hepatitis B atau hepatitis C
- Paparan terhadap bahan kimia

Pekerja yang terpapar bahan kimia toksik seperti peptisida, herbisida, atau benzene.
- Genetik

Mempunyai keluarga yang memiliki riwayat limfoma
- Kondisi medis yang merusak sistem imun

HIV, penyakit autoimun, penggunaan terapi imunopresif, dan penyakit imunodefisiensi herediter (ataxia telangiectasia) (Rahman, 2014)

2.2.3 Klasifikasi Limfoma Maligna

Limfoma Maligna secara garis besar dibagi menjadi dua yaitu Limfoma Hodgkin (LH) dan Limfoma Non Hodgkin (LNH).

1. Limfoma Hodgkin

Limfoma Hodgkin (LH) adalah keganasan yang mengenai sel B limfosit yang ditandai dengan adanya sel reed stenberg dengan latar belakang sel radang seperti limfosit, neutrofil, histiosit, sel plasma dan eosinofil. Sel Reed Stenberg merupakan sel dengan ukuran besar yang dapat mencapai 45 mikrometer, inti besar multilobuler yang mempunyai banyak anak inti menonjol beserta sitoplasma sedikit eusinofilik. Gambaran sel Reed Sternberg ini seperti mata burung hantu (*owl eye*). Etiologi dari Limfoma Hodgkin belum diketahui secara pasti, namun pada sepertiga kasus LH berkaitan dengan infeksi virus Epstein Barr (EBV) pada sel Reed

Sternberg (“Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease - 9th Edition,” n.d.)

LH biasanya berupa limfadenopati tanpa rasa sakit yang biasanya terjadi di cervical dan supraklavikula. Lebih dari setengah jumlah pasien mempunyai massa di mediastinumnya yang asimtomatik atau memiliki gejala sesak, batuk, atau penyumbatan di vena cava superior. Gejala sistemik hanya muncul pada sebagian kecil pasien berupa demam, keringat malam, kehilangan berat badan dalam 6 bulan. Untuk mendiagnosis LH harus dengan konfirmasi tes histopatologi, sedangkan untuk mengetahui stadium perlu dilakukan CT-scan kontras pada leher, dada, perut dan panggul (Townsend and Linch, 2012).

2. Limfoma Non Hodgkin

Limfoma Non Hodgkin merupakan keganasan pada kelenjar getah bening dan jaringan ekstranodal dari sel sistem kekebalan tubuh seperti limfosit B, limfosit T, dan sel NK yang berwujud limfadenopati atau tumor padat . Badan penelitian kanker internasional melaporkan bahwa 0,39 juta diagnosis Limfoma Non Hodgkin di seluruh dunia pada tahun 2012. Terdapat variasi geografis berdasarkan subtipe Limfoma Non Hodgkin, limfoma folikuler paling umum di negara bagian Barat, limfoma sel T lebih umum di Asia dan limfoma yang terkait virus Epstein-Barr lebih umum di Afrika. (Bowzyk Al-Naeeb et al., 2018)

Manifestasi Limfoma Non Hodgkin yang muncul bervariasi. Biasanya satu kelenjar getah bening atau beberapa kelenjar getah bening

yang membesar. Pembengkakannya berkembang selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun pada kasus limfoma dengan derajat rendah, sedangkan berkembang cepat pada limfoma derajat tinggi. Limfoma Non Hodgkin muncul sebagai tumor padat ektranodul yang awalnya menyerupai bentuk kanker lainnya. (Gurney and Cartwright, 2002)

Faktor risiko paling utama pada Limfoma Non Hodgkin adalah Imunosupresi. Pasien HIV memiliki risiko menderita Limfoma Non Hodgkin yang tinggi. Faktor risiko lainnya ialah transplantasi organ dan pasien yang telah melakukan kemoterapi. Infeksi juga berperan dalam perkembangan limfoma, baik dengan menghambat fungsi kekebalan atau mekanisme lain (Shankland et al., 2012). Beberapa virus juga menyebabkan Limfoma Non Hodgkin seperti Epstein-Barr virus (EBV) yang telah dikaitkan dengan limfoma burkitt terutama di wilayah afrika, Human T-Cell Lymphotropic Virus (HTLV-1) yang menyebabkan leukemia sel T, Kaposi Sarcoma-associated Herpes Virus (KSHV) sering terdeteksi pada limfoma efusi primer dan Hepatitis C Virus (HCV).

Infeksi bakteri juga menjadi penyebab terjadinya Limfoma Non Hodgkin. Infeksi *Helicobacter pylori* misalnya yang dikaitkan dengan perkembangan limfoma jaringan limfoid terkait mukosa lambung (MALT). *Borrelia burgdorferi* telah terdeteksi pada pasien Limfoma kulit sel B primer. *Chlamydia psittaci* dihubungkan dengan Limfoma zona marginal adneksa ocular. Faktor lainnya ialah gaya hidup

seperti merokok, alcohol, diet, pewarna rambut, radiasi UV, pekerjaan sebagai petani, dan genetik

Sekitar 85-90% limfoma berasal dari limfosit B dan sisanya dari limfosit T atau sel NK. Jenis Limfoma Non Hodgkin yang paling umum ada dua yaitu *Diffuse Large B-cell Lymphoma* (DLBCL) dan limfoma folikuler sebanyak 35 dan 25% dari semua limfoma (Chiu and Hou, 2015)

Klasifikasi Stadium menurut Ann Arbor adalah sebagai berikut:

I : Pembesaran Kelenjar Getah Bening (KGB) hanya pada satu regio

II : Pembesaran KGB pada 2 regio atau lebih, tetapi masih dalam 1 sisi

diafragma:

II 2 : Pembesaran 2 regio KGB dalam 1 sisi diafragma

II 3 : Pembesaran 3 regio KGB pada 1 sisi diafragma

II E : Pembesaran 1 regio atau lebih KGB dalam 1 sisi diafragma dan 1 organ ekstra limfatik tidak difus/batas tegas

III : Pembesaran KGB di 2 sisi diafragma

IV : jika mengenai 1 organ ekstralimfatik atau lebih tetapi secara difus.

Klasifikasi WHO 2008 mengenai subtype Limfoma Non Hodgkin menggabungkan temuan klinis, morfologi, imunofenotipe dan molekuler genetik. Adapun subtype yang dimaksud ialah:

- Neoplasma sel B matur:

Chronic Lymphotic leukaemia and small lymphotic lymphoma, Monoclonal B-cell lymphocytosis, B-cell prolymphocytic leukaemia,

Splenic marginal zone lymphoma, Hairy cell leukemia, Lymphoplasmatic lymphoma, Ekstranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue, Nodul marginal zone lymphoma, Follicular lymphoma, In-situ follicular lymphoma, Pediatric type follicular lymphoma, Primary cutaneus follicle centre lymphoma, Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL), Primary DLBCL of the CNS, Epstein-Barr Virus Positive DLBCL, DLBCL associated with chronic inflammation, Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, intravascular large B-cell lymphoma, plasmablastic lymphoma, primary effusion lymphoma, burkitt lymphoma, Human herpesvirus 8 positive DLBCL, high grade B-cell lymphoma, dan lain-lain.

- Neoplasma sel T matur dan sel NK:

T-cell prolymphocytic leukemia, T-cell large granular Lymphocytic leukemia, Chronik lymphoproliferative disorder of NK cells, EBV positive T-cell lymphoproliverative disease, adult T-cell leukemia or lymphoma, nasal type extranodal NK-T-cell lymphoma, enteropathy associated T-cell lymphoma, hepatosplenic T-cell lymphoma, subcutaneus panniculitis like T-cell lymphoma, mycosis fungoides, lymphomatoid papulosis, follicular T-cell lymphoma, dan lain-lain (Armitage et al., 2017).

2.2.4. Patofisiologi Limfoma maligna

Terdapat empat kelompok gen yang mengalami kerusakan genetik pada tubuh manusia, termasuk sel-sel limfoid. Gen-gen tersebut adalah proto-onkogen, gen supresor tumor, gen yang mengatur apoptosis, dan gen yang berperan dalam perbaikan DNA.

Gen normal yang mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi ialah proto-onkogen, dimana gen ini dapat bermutasi menjadi onkogen yang akan menghasilkan produk yang menyebabkan transformasi neoplastik. Adapun gen supresor tumor merupakan sel antionkogen yang dapat menekan terjadinya proliferasi. Pada keadaan normal kedua gen ini bekerja sama mencegah keganasan. Namun, ketika proto-onkogen bermutasi menjadi onkogen dan gen supresor tumor tidak aktif, maka suatu sel akan berproliferasi tanpa henti.

Gen yang mengatur apoptosis mempunyai fungsi mengatur kematian sel yang terprogram agar sel tidak dapat melakukan fungsinya lagi. Apabila sel ini mengalami kematian, maka sel yang seharusnya mati akan tetap hidup dan melakukan regenerasi menyebabkan terjadinya proliferasi yang berlebihan. Sedangkan apabila terjadi kerusakan pada gen yang berperan dalam perbaikan DNA akan menyebabkan DNA menjadi rusak yang nantinya akan terjadi mutasi sel normal menjadi sel kanker.

Patofisiologi Limfoma Hodgkin dan Limfoma Non Hodgkin berbeda. Pada Limfoma Hodgkin terdapat sel Reed-Sternberg yang mengenai sel B limfosit sedangkan pada Limfoma Non Hodgkin kebanyakan disebabkan oleh kelainan DNA sel B, sel T dan sel NK.

Patofisiologi Limfoma Non Hodgkin

Limfoma Non Hodgkin (LNH) merupakan keganasan primer yang berasal dari limfosit B, limfosit T, dan sel NK yang berada di sistem limfe dengan gambaran yang heterogen. LNH merupakan hasil dari kelainan genetika yang memicu terjadinya pertumbuhan yang tidak terkendali klon

sel-sel ganas. Perubahan sel limfosit menjadi sel limfoma terjadi karena adanya mutasi gen pada salah satu sel limfosit yang belum aktif dan berada pada proses transformasi menjadi imunoblas karena adanya antigen. Penyebab LNH belum diketahui pasti, akan tetapi sebagian besar terjadi karena imunodefisiensi. Infeksi virus dan abnormalitas sitogenik seperti translokasi kromosom juga dapat menyebabkan proliferasi limfosit. Pada limfoma sel B didapatkan abnormalitas kromosom, yaitu translokasi lengan panjang kromosom nomor 8 (8q) ke lengan panjang kromosom nomor 14 (14q).

Limfoma sel B terjadi pada beberapa tahapan pembentukan sel limfosit B. pembentukan sel limfosit B dimulai dari organ limfoid primer kemudian diikuti diferensiasi di organ limfoid sekunder. Pada tahap ini dapat terjadi perubahan DNA sebagai respon imun normal, akan tetapi dapat menjadi abnormalitas yang menyebabkan limfoma. Pembentukan sel B di sumsum tulang diawali dengan rekombinasi gen yang mengkode regio antibodi rantai berat dan rantai ringan untuk membentuk reseptor sel B (*B cell receptor/BCR*). Proses ini disebut kombinasi V (D) J yang meliputi pecahnya *double stranded* DNA oleh *recombination activating gene 1 (RAG1)* dan *recombination activating gene 2 (RAG2)*. Gen immunoglobulin rantai berat (IgH) terdiri dari elemen V (*variable*), D (*diversity*), dan J (*joining*) sedangkan rantai ringan terdiri dari V dan J.

Pada saat BCR telah diekspresikan, limfosit meninggalkan sumsum tulang kemudian menjadi sel B naif matur. Ketika sel B dirangsang oleh antigen menjadi aktif, terjadi reaksi pusat germinal di jaringan limfoid

sekunder. Setelah itu akan terjadi dua modifikasi DNA yaitu hipermutasi somatik (SHM) dan *class switch recombination* (CSR). Setelah terjadi reaksi pusat germinal, sel B berkembang menjadi sel B memori atau sel plasma. Ketika pembentukan sel B mengalami kesalahan akan menyebabkan terbentuknya limfoma.

Rekombinasi V(D)J, SHM dan CSR merupakan proses yang berperan penting pada keganasan. Contoh translokasi yang terjadi pada V(D)J yaitu t(14;18) dan t(11;14). Translokasi t(14;18) terdeteksi pada limfoma folikular dan fraksi *diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL). Ketika terjadi penyimpangan SHM pada DCBCL, BCL6 akan mengalami mutasi yang dapat meningkatkan ekspresi BCL6. Adapun CSR dapat mempengaruhi pecahnya DNA yang mengakibatkan penyimpangan regulasi sehingga terjadi translokasi kromosom (Nogai et al., 2011)

2.3. Germinal Centre B (GCB) dan non GCB

Tipe terbanyak dari Limfoma Non Hodgkin ialah DCBCL. DLBCL sendiri dibagi menjadi DLBCL *germinal centre B* (GCB) dan DCBCL *non germinal centre B* (nonGCB). Dimana pembagian ini menggunakan teknik pemeriksaan imunohistokimia terhadap antigen CD10, BCL6, dan MUM1. CD10 dan BCL6 merupakan penanda sel pusat germinal (GCB) sedangkan MUM1 merupakan penanda sel bukan pusat germinal (non-GCB). CD10 diekspresikan pada membran sel dan BCL6 diekspresikan pada inti sel pada sel-sel pusat germinal. MUM1 diekspresikan pada inti sel plasma dan tidak terekspresi pada sel pusat germinal (Syahrin et al., 2018).

Pusat germinal (Germinal Centre/GC) organ limfoid merupakan struktur utama dimana sel B yang diaktifkan antigen mendiversifikasikan gen imunoglobulin dengan hipermutasi somatik (SHM) untuk menghasilkan antibodi afinitas tinggi. Sebagian dari sel ini juga menjalani class switch recombination (CSR) untuk menghasilkan antibodi dengan fungsi efektor khusus. Proses SHM dan CSR ini dikaitkan dengan putusnya rantai DNA. Sel GCB memiliki mekanisme khusus agar proses modifikasi DNA tidak menimbulkan kerusakan DNA terutama dengan menghambat respon yang bergantung maupun tidak bergantung pada p53.

Centroblast merupakan sel GCB yang mengalami SHM, diprogram untuk berkembang biak dengan sangat cepat agar dapat menghasilkan mutasi imunoglobulin jumlah besar dalam waktu singkat. Selain itu sel ini memiliki program pro-apoptosis yang memastikan sel b tereliminasi cepat mengekspresikan antibodi baru yang dihasilkan. Faktor transkripsi BCL6 (limfoma sel B 6) merupakan pengatur utama diferensiasi sel GCB karena BCL6 memediasi represi gen yang terlibat dalam regulasi siklus sel negatif serta penghambatan gen yang terlibat dalam aktivasi sel B, diferensiasi sel B plasma dan memori, dan sebagai respon terhadap stres genotoksik. Sel GCB yang menghasilkan antibodi afinitas tinggi dipilih untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma dan sel memori. Regulator transkripsi utama yang penting selain BCL6 adalah PAX5, NF- κ B, IRF4, BLIMP1, XBP1 (Klein and Dalla-Favera, 2008)

Pusat germinal memiliki zona terang dan zona gelap. Respon pusat germinal dimulai di zona gelap tempat sel B berkembang biak dengan cepat

dan mengalami hipermutasi somatik (SHM). Selama SHM, dihasilkan mutasi acak dalam domain variabel BCR oleh aktivasi enzim *induce cytidine deaminase* (AID). Kemudian sel B memasuki zona terang dan bersaing satu sama lain untuk antigen. Apabila mutasi menghasilkan BCR dengan afinitas yang lebih baik terhadap antigen, klon sel B dapat bertahan. Zona terang juga dianggap sebagai tempat sel B menjalani CSR. Sel B dapat bermigrasi diantara kedua zona untuk menjalani SHM dan CSR. Sel B meninggalkan pusat germinal sebagai sel plasma berafinitas tinggi dan sel B memori. Sel plasma mengeluarkan antibodi pengikat antigen selama berminggu-minggu setelah teraktivasi. Mereka bermigrasi ke sumsum tulang setelah pembentukan. Sel B memori bersirkulasi ke seluruh tubuh untuk mencari antigen dengan afinitas tinggi untuk BCRnya yang kemudian dengan cepat merespon antigen dan menghentikan infeksi. (Suan et al., 2017)

2.4. GATA-3

GATA-3 merupakan gen pada kromosom 10p15 yang mengkode protein zinc finger termasuk dalam famili faktor transkripsi GATA yang merupakan pengatur utama sel T dan memainkan peran penting dalam biologi sel endotel dan beberapa terlibat dalam hematopoiesis. GATA-3 diekspresikan di sel T dan berbagai jaringan lain termasuk SSP dan hati janin. (Mak and Saunders, 2006).

GATA-3 merupakan faktor penting dalam diferensiasi epitel payudara, urothelia, dan subset limfosit T. Telah disarankan untuk

digunakan dalam evaluasi karsinoma yang berasal dari payudara, urothelial atau metastatik karsinoma. Tetapi distribusinya pada jaringan normal dan neoplastik belum dipetakan secara lengkap. Sebuah penelitian menemukan bahwa GATA-3 diekspresikan dalam trofoblas, epidermis janin dan dewasa, mammaer dewasa, beberapa kelenjar ludah dan epitel duktus kelenjar keringat, urothelia, nefron distal pada jaringan yang berkembang dan dewasa, beberapa sel basal prostat, dan subset limfosit T, dimana lebih kuat pada janin daripada mesothelia dewasa dan tidak terdapat di epitel pernafasan dan gastrointestinal. (Miettinen et al., 2014)

Setelah diidentifikasi pada tahun 1990, faktor transkripsi zinc finger GATA-3 diperlukan untuk awal perkembangan sel T di timus dan diferensiasi naif CD4⁺ sel T ke dalam sel T helper tipe 2 (Th2). Fungsi molekuler GATA-3 yang paling banyak diteliti ialah regulasi transkripsional dari gen yang mengkode Th2 sitokin IL-4, IL-5, dan IL-13, yang berkerumun rapat untuk membentuk Th2 lokus sitokin. (Lee et al., 2006). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa GATA-3 sangat penting untuk produksi sitokin oleh sel NH, sel mesenterika NH naif mengekspresikan jumlah GATA-3 yang tinggi dalam nukleus dimana levelnya mirip dengan yang ada di sel Th2 yang terdiferensiasi. (Furusawa et al., 2013).

Paradigma GATA-3 adalah sebagai mediator utama dari hipersensitivitas tipe II namun bar-baru ini ditemukan bahwa GATA-3 juga penting untuk sel limfosit bawaan kelompok 2 (ILC2) dan produksi sitokin sel Th2 (Tindemans et al., 2014, p. 3). Sel limfosit bawaan (ILC) merupakan

populasi sel mirip limfosit dengan fungsi sebagai pelindung dan homeostatik. ILC2 ditemukan di jaringan limfoid yang terkait lemak dan jaringan limfoid yang terkait mukosa (saluran pernapasan dan usus) berdasarkan daya tanggapnya terhadap IL-25 dan produksi sitokin IL-13. Dalam perkembangannya ILC2 membutuhkan IL-7 yang mengaktifkan dua faktor transkripsi yaitu ROR- α dan GATA-3 (Roediger et al., 2013)

Sel ILC2 menghasilkan efektor sitokin sebagai respon terhadap stimulasi dengan sitokin yang mengkhawatirkan. IL-25 dan IL-33 adalah stimulan utama dalam aktivasi ILC2 dan produksi sitokin. IL-4 juga berperan dalam aktivasi ILC2. Sel ILC2 menyediakan sumber penting dari sitokin tipe 2 terutama pada awal infeksi. Ekspresi efektor sitokin tipe 2 IL-13, IL-5, dan IL-9 serta faktor perangsang koloni granulosit makrofag memicu infiltrasi eosinofil, produksi mukus oleh sel goblet, aktivasi makrofag, mastositosis, kontraksi otot, perbaikan jaringan dan metabolisme homeostatis. Untuk pengembangan ILC2, GATA-3, ROR α dan TCF-1 merupakan faktor transkripsi yang penting. Penghapusan GATA-3 diseluruh keturunan hematopoietik pada awal perkembangan menghapuskan penolong yang mirip ILC, penghapusan GATA-3 kemudian diperkembangan menyebabkan gangguan diferensiasi sel ILC2, tapi tidak sel ILC3 menunjukkan bahwa GATA-3 sangat penting untuk perkembangan dan pemeliharaan ILC2 (Huang and Paul, 2016).

Walaupun GATA-3 dikenal sebagai pengatur utama diferensiasi Th2, GATA-3 sendiri diekspresikan secara luas meskipun dengan derajat yang bervariasi disebagian besar bagian sel T, dimana ia tidak hanya

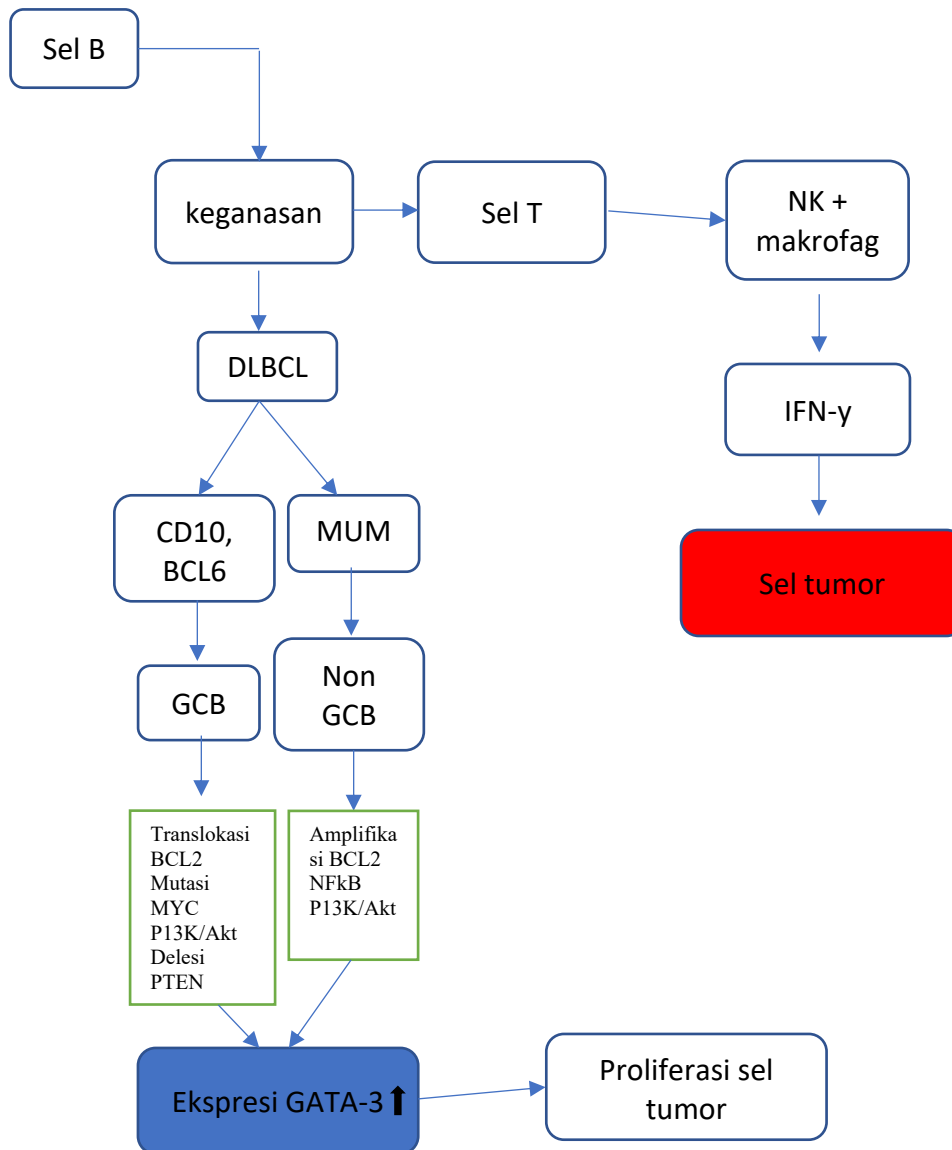
mengatur ekspresi gen dalam jenis sel , tetapi juga mempromosikan kelangsungan hidup sel T. GATA-3 banyak diekspresikan dalam Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) dan peripheral T-cell lymphoma (PTCL). Pada limfoma sel T ini, GATA-3 meningkatkan produksi sitokin terkait Th2, termasuk yang mengatur pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel T ganas (Boonstra et al., 2017)

Mekanisme yang mendasari GATA-3 dalam tumorigenesis belum sepenuhnya dipahami. Ada beberapa hipotesis mengenai hal ini, yang pertama karena asal seluler yang berbeda, sel tumor GATA-3+ dapat menunjukkan asal seluler limfosit Th2. Yang kedua, faktor transkripsi GATA-3 dapat secara langsung meningkatkan keganasan sel limfoma melalui regulasi transkripsi sitokin atau aktivasi jalur transduksi sinyal (Editor et al., 2014)

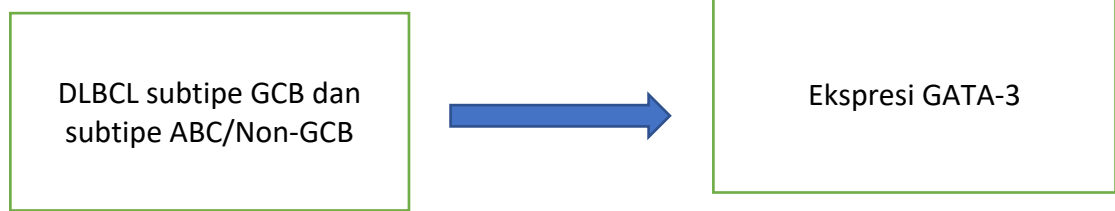
BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



Variabel bebas yang diambil pada penelitian adalah Limfoma Maligna GCB dan non GCB. Sedangkan variabel terikat pada penelitian ini adalah Ekspresi GATA-3 yang dinilai berdasarkan riwayat pemeriksaan immunohistokimia (IHC). Pemeriksaan tersebut merupakan jenis pemeriksaan histopatologi yang digunakan untuk pemeriksaan GATA-3 pada Limfoma Maligna guna menentukan terapi yang tepat.

3.3 Definisi Operasional

3.3.1 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

DLBCL adalah sel neoplasma folikel limfoid yang tersebar difus berasal dari sel B dan berukuran medium atau besar dengan inti yang berukuran sama atau lebih besar dari makrofag normal, atau dapat juga berukuran dua kali lebih besar dari limfosit normal.

3.3.2 Ekspresi GATA-3

Kuantitas sel tumor yang terwarnai coklat pada membran sel, diperoleh melalui hasil pemeriksaan histopatologi menggunakan pewarnaan immunohistokimia yang dilihat dengan mikroskop cahaya.

3.3.3 Pewarnaan immunohistokimia GATA-3

Deteksi kompleks antigen-antibodi GATA-3 dengan menggunakan antibodi rabbit monoclonal GATA-3

3.4. Kriteria Objektif

1. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) adalah diagnosa berdasarkan pewarnaan H.E dan telah dilakukan pemeriksaan imunohistokimia CD20 dan memberikan hasil positif.
2. Selanjutnya dibedakan menjadi dua subtype yaitu Germinal centre-like B-cell (GCB) dan Activating B-cell (Non-GCB/ABC) menggunakan algoritma Hans.
3. Pewarnaan imunohistokimia menggunakan metode standar avidin biotin peroksidase monoklonal GATA-3 (Santa Cruz, California, USA). Ekspresi GATA-3 dinyatakan dalam estimasi semikuantitatif dengan sistem skoring menilai presentase sel yang terwarnai coklat dengan rincian: Skor 0 jika tidak ada inti sel yang terwarnai, Skor 1 jika 1-10% inti sel terwarnai, skor 2 jika 11-20% terwarnai, skor 4 jika 31-40% terwarnai, skor 5 jika 41-50% terwarnai, skor 6 jika 51-60% terwarnai, skor 7 jika 61-70% terwarnai, skor 8 jika 71-80% terwarnai, skor 9 jika 81-90% terwarnai, skor 10 jika 91-100% terwarnai. Kemudian dinilai juga intensitas warna coklat yang ada pada sel sebagai berikut: skor 0 jika inti sel tidak terwarnai coklat, skor +1 jika intensitas lemah, skor +2 jika intensitas sedang, dan skor +3 jika intensitas kuat. Skor terakhir didapat dengan cara mengalikan presentase dan intensitas ekspresi GATA-3 pada inti sel sehingga didapatkan rentangan skor 0-30. Kemudian skor 0-3 dinyatakan negatif dan skor 4-30 dinyatakan positif.