



## EKSPRESI LATENT MEMBRAN PROTEIN-1 (LMP-1) EPSTEIN BARR VIRUS (EBV) PADA LIMFOMA MALIGNA

Hapsari Galih Setyowati,<sup>1)</sup> Udadi Sadhana,<sup>2)</sup> Meira Dewi Kusuma,<sup>2)</sup> Dik Puspasari<sup>2)</sup>

### EXPRESSION OF LATENT MEMBRANE PROTEIN-1 (LMP-1) EPSTEIN BARR VIRUS (EBV) IN MALIGNANT LYMPHOMA

#### ABSTRACT

**Background:** Malignant lymphoma comprises 3.37% of all malignancy worldwide. The incidence of malignant lymphoma around the world has been increasing at a rate of 3–4% over the last 4 decades. Incidence of Non Hodgkin Lymphoma increased 6% in man and 4.1% in woman, Hodgkin Lymphoma increased 1.1% in man and 0.7% in woman. Data from Indonesian Ministry of Health 2013, the prevalence of lymphoma in Indonesia is 0.06% with estimation 14.905 patients. EBV has roles in the development of B-cell lymphoreticular neoplasms. Several studies have shown that the expression of EBV-encoded latent genes contributed to the malignant phenotype, especially LMP-1. EBV latent gene found to be able to transform cell lines, alter the phenotype of cells, induced proliferation and prevent apoptosis. The objectives of this study was to examine the expression of EBV LMP-1 in Malignant Lymphoma.

**Methods:** Population and sample study was carried out from the paraffin blocks Department of Anatomical Pathology, Kariadi Hospital, Semarang, Indonesia from January 2015 – May 2017. 20 Paraffin blocks which diagnosed with B cell Non Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Lymphoma was stained immunohistochemistry using antibody to LMP-1 EBV. The data of LMP-1 expression was analyzed with Fisher's Exact test.

**Results:** The expression of LMP-1 in B Cell Non Hodgkin Lymphoma positive in 5 sample (25%) and 3 sample (15%) of Hodgkin Lymphoma, Fisher's Exact test was not significant ( $p = 0.325$ ).

**Conclusion:** There are no significancy differences for LMP-1 expression in B Cell Non Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Lymphoma

**Keywords:** EBV, LMP1, Malignant Lymphoma, B Cell Non Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma

#### ABSTRAK

**Latar belakang:** Limfoma maligna menempati 3,37% dari seluruh keganasan di seluruh dunia. Insiden Limfoma maligna di dunia mengalami peningkatan dengan rata-rata 3–4% dalam 4 dekade terakhir. Kenaikan insiden Limfoma Non Hodgkin pada pria 6% dan wanita 4,1%. Limfoma Hodgkin 1,1% pada pria dan 0,7% pada wanita. Data dari Kementerian Kesehatan Indonesia pada tahun 2013, angka kejadian Limfoma di Indonesia sebesar 0,06% dengan estimasi 14.905 pasien. VEB memiliki peran pada perkembangan Neoplasma Limforetikuler sel B. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ekspresi gen-gen laten VEB menyumbangkan perubahan fenotipe ganas, terutama LMP-1. Gen laten VEB ditemukan dapat merubah perkembangan sel, merubah fenotip dari sel, menginduksi proliferasi dan mencegah apoptosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya ekspresi gen laten LMP-1 dari VEB pada Limfoma Maligna.

**Metode:** Populasi dan sampel penelitian diambil dari blok parafin Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia pada Januari 2015 – Mei 2017. Duapuluh (20) blok parafin yang telah didiagnosis dan dire-evaluasi sebagai Limfoma Non Hodgkin sel B dan Limfoma Hodgkin, dilakukan pemeriksaan imunohistokimia LMP-1. Data ekspresi LMP-1 dianalisis menggunakan uji Fisher's Exact.

**Hasil:** Terdapat ekspresi LMP-1 positif pada 5 sampel (25%) sediaan Limfoma Non Hodgkin sel B dan 3 sampel (15%) pada sediaan Limfoma Hodgkin, dengan Uji Fisher's Exact memberikan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p=0,325$ ) dari ekspresi LMP-1 pada Limfoma Non Hodgkin sel B dan Limfoma Hodgkin.

<sup>1)</sup> Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

<sup>2)</sup> Staf Pengajar Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**Simpulan:** Tidak didapatkan perbedaan bermakna dari ekspresi LMP-1 pada Limfoma Non Hodgkin sel B dan Limfoma Hodgkin.

**Kata kunci:** VEB, LMP-1, Limfoma Maligna, Limfoma Non Hodgkin sel B, Limfoma Hodgkin

## PENDAHULUAN

Limfoma Maligna adalah suatu grup keganasan heterogen, yang tumbuh pada jaringan limfoid. Kanker ini secara primer terbagi menjadi dua yaitu Limfoma Hodgkin (LH) dan Limfoma Non Hodgkin (LNH). Dimana LH adalah suatu keganasan sel B yang ditandai dengan adanya sel *Reed Sternberg*, dan LNH dapat berasal dari sel B atau sel T.<sup>1</sup> Limfoma Maligna terhitung sebesar 3,37% dari seluruh keganasan di dunia. Insiden Limfoma Maligna di seluruh dunia meningkat rata-rata 3–4% selama 4 dekade terakhir. Insiden dari LNH pada laki-laki 6% dan pada wanita 4,1% sedangkan LH 1,1% pada laki-laki dan 0,7% pada wanita. Data dari Kementerian Kesehatan Indonesia pada tahun 2013, angka kejadian limfoma di Indonesia sebesar 0,06% dengan estimasi 14.905 pasien.<sup>1-4</sup>

*Virus Epstein Barr* (VEB) berperan pada perkembangan neoplasma limforetikuler sel B. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekspresi dari gen-gen laten VEB berpengaruh pada fenotip ganas, khususnya LMP-1. Protein VEB multipel dapat diekspresikan dalam limfosit yang terinfeksi, salah satu diantaranya *Latent Membrane Protein-1* (LMP-1) yang paling penting dalam transformasi. Ekspresi VEB pada LNH dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan imunohistokimia LMP-1. Peran VEB sebagai agen etiologi pada perkembangan LNH ditunjukkan dengan adanya ekspresi LMP-1 yang tinggi pada tumor ini. Angka kejadian VEB pada LNH sebanyak 10%.<sup>5-8</sup>

VEB berperan pada onkogenesis penyakit Limfoma Hodgkin sebagai prognostik *marker*, disamping keganasan lain antara lain limfoma burkitt serta LNH pada penderita immunodefisiensi. Sel target utama VEB adalah limfosit B dan sel epitel orofaring, yaitu organ dengan kandungan reseptor terhadap VEB (CD21) paling padat. Pada limfosit B, VEB menyebabkan infeksi laten, yang memberi reaksi imunologik yang berbeda dengan infeksi litik.<sup>9-11</sup>

LMP-1 merupakan gen laten VEB yang dapat mengubah *cell lines*, merubah fenotip dari sel-sel, menginduksi proliferasi dan mencegah apoptosis

pada sel yang terinfeksi VEB dengan menginduksi protein anti-apoptosis seperti BCL-2, A20, dan MCL-1 serta mengaktifkan NF- $\kappa$ B melalui pengikatan *Tumor necrosis factor-associated factors* (TRAFs). Positivitas ekspresi LMP-1 pada Limfoma Hodgkin cukup bervariasi. Hasil positif penelitian LMP-1 dalam sel *Reed Sternberg* dapat dipakai untuk menilai sejauh mana VEB ikut berperan dalam onkogenesis Limfoma Hodgkin.<sup>12-14</sup>

Angka kejadian Limfoma Maligna di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang pada bulan Januari 2015 – Mei 2017 mencatat insiden terbanyak yaitu sebesar 60 kasus dan berdasarkan penelitian-penelitian tentang Limfoma Maligna yang telah dilakukan, yang paling sering berkaitan dengan infeksi VEB adalah LH dan LNH sel B, maka peneliti melakukan penelitian ini untuk mengetahui ekspresi LMP-1 dari VEB pada Limfoma Maligna, khususnya LH dan LNH sel B.

## METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik, dengan desain belah lintang. Lokasi penelitian di Bagian Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang, sejak Januari 2015 – Mei 2017. Sampel penelitian ini adalah blok parafin yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta perhitungan besar sampel, sehingga didapatkan total sampel 20 buah, masing-masing 10 sampel untuk LNH sel B dan 10 sampel untuk LH. Blok parafin yang didapat kemudian dilakukan pengecatan imunohistokimia dengan menggunakan LMP-1. Hasil ekspresi LMP-1 dinilai positif atau negatif oleh adanya endapan atau granula coklat di sitoplasma dan membran inti sel tumor.

Variabel pemeriksaan imunohistokimia LMP-1 yang berdata nominal diukur oleh 2 (dua) Ahli Patologi Anatomi secara membuta, dan dilakukan uji proporsi respon terhadap “kesepakatan” memakai tes kappa. Uji normalitas data terhadap variabel penelitian dengan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test* dan Analisis bivariat untuk data nominal hasil pemeriksaan imunohistokimia LMP-1 LNH sel B dan LH

menggunakan *Fisher's Exact Test*.

**HASIL**

Sampel terdiri dari dua kelompok, yaitu LNH sel B sebanyak 10 buah dengan persentase sebesar 50% dan LH sebanyak 10 buah dengan persentase sebesar 50%. Kedua kelompok variabel independen ini memiliki jumlah dan persentase yang sama dan berdasarkan pewarnaan HE dan immuno-histokimia, Limfoma Hodgkin yang didapatkan meliputi : satu kasus *Nodular Limfosit Predominan Hodgkin Lymphoma* (NLPHL), dan sembilan kasus *Classical Hodgkin Lymphoma* (CHL), sedangkan LNH sel B meliputi : 2 kasus LNH sel B, *low grade* dan 8 kasus LNH sel B, *High grade*, salah satunya Limfoma Burkitt.

Karakteristik sampel LH & LNH sel B berdasar kelompok usia adalah sebagai berikut kasus LH terbanyak terjadi pada rentang usia 11–40 tahun yaitu sebanyak 8 orang, sedangkan untuk kasus LNH sel B terbanyak terjadi pada rentang usia 41–>61 tahun sebanyak 8 orang. Dua kasus LH diatas umur 51 tahun dan 2 kasus LNH sel B dibawah usia 40 tahun.

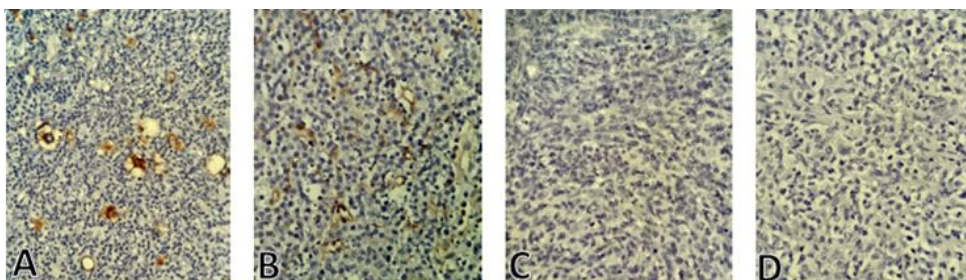
Karakteristik sampel LH dan LNH Sel B berdasar jenis kelamin memperlihatkan kasus LH dan LNH sel B terbanyak terjadi pada pasien dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 6 pasien LH dengan persentase 30% dan 7 pasien LNH sel B

dengan persentase 35%. Sedangkan untuk pasien perempuan masing-masing sebanyak 4 pasien LH dengan persentase 20% dan 3 pasien LNH sel B dengan persentase 15%.

Distribusi Frekuensi variabel dependen berupa ekspresi LMP-1 pada LH yang terekspresikan positif sebanyak 3 sampel dengan persentase sebesar 30% dan ekspresi LMP-1 pada LH yang terekspresikan negatif sebanyak 7 sampel dengan persentase 70%. Ekspresi LMP-1 pada LH lebih banyak terekspresikan negatif. Sedangkan Distribusi Frekuensi variabel dependen berupa ekspresi LMP-1 pada LNH sel B yang terekspresikan positif sebanyak 5 sampel dengan persentase sebesar 50% dan ekspresi LMP-1 pada LNH sel B yang terekspresikan negatif sebanyak 5 sampel dengan persentase 50%. Ekspresi LMP-1 pada LNH sel B memberikan hasil yang sama antara Ekspresi LMP-1 yang terekspresikan positif dan negatif. Distribusi frekuensi variabel dependen berupa ekspresi LMP-1 yang terekspresi positif pada LH sebanyak 3 sampel dengan persentase 30%. Ekspresi LMP-1 terekspresi positif seluruhnya ditemukan pada tipe CHL. Sedangkan distribusi frekuensi variabel dependen berupa ekspresi LMP-1 yang terekspresi positif pada LNH sel B sebanyak 5 sampel dengan persentase 50%. Dimana LMP-1 terekspresi positif pada 2 tipe LNH sel B *Low grade* dan 3 tipe LNH sel B *High grade*. Gambar hasil ekspresi LMP-1 pada kedua jenis sampel dapat

**Tabel 1.** Karakteristik sampel LH & LNH sel B berdasar kelompok usia

Kelompok sampel	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	>61
HL	0	3	3	2	0	1	1
LNH Sel B	0	0	1	1	3	2	3



**Gambar 1.** Hasil Ekspresi LMP-1 pada LNH Sel B & Limfoma Hodgkin :  
 A. LMP-1 terekspresi (+) pada Limfoma Hodgkin B. LMP-1 terekspresi (+) pada Limfoni Non Hodgkin Sel B  
 C. LMP-1 terekspresi (-) pada Limfoma Hodgkin B  
 D. LMP-1 terekspresi (-) pada Limfoma Non Hodgkin sel B

Tabel 2. Hasil Uji Fisher's Exact

		Diagnosa ekspresi LMP1_1 Cross tabulation			
		Ekspresi LMP 1_1		Total	
		Negatif	Positif		
Diagnosa	NHL	Count	5	5	10
		% of Total	25,0	25,0	50,0
	HL	Count	7	3	10
		% of Total	35,0	15,0	50,0
Total	NHL	Count	12	8	20
		% of Total	60,0	40,0	100,0

Chi Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-Sided)	Exact Sig. (2-Sided)	Exact Sig. (1-Sided)
Pearson Chi Square	.833 <sup>a</sup>	1	.361		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.208	1	.648		
Likelihood Ratio	.840	1	.359		
Fisher's Exact Test				.650	.325
Linear-by-Linear Association	.792	1	.374		
N of Valid Cases <sup>b</sup>	20				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.00  
b. Computes only for a 2x2 table

dilihat pada gambar 1.

Uji *Fisher's Exact* didapatkan hasil ekspresi LMP-1 antara LNH sel B dan LH tidak berbeda bermakna ( $p=0,325$ ). Skor Ekspresi LMP-1 antara LNH sel B dan LH dapat dilihat pada tabel 2.

## PEMBAHASAN

Limfoma Hodgkin (LH) merupakan tumor ganas dari sel-sel limfoid dengan karakteristik tertentu, diantaranya timbul pada limfonodi, terutama *cervical limfonodi*, mayoritas mengenai usia muda, jaringan tumor tersusun atas sel-sel tumor berukuran besar *mononuclear* dan *multinukleated* tersebar dalam jumlah yang sedikit (sel Hodgkin dan sel *Reed Sternberg* atau sel HRS). Dan sel-sel tumor sering dilingkari oleh sel-sel limfosit T membentuk struktur mirip rosete. Insiden Limfoma Hodgkin ini  $\pm 30\%$  dari seluruh angka kejadian limfoma maligna.<sup>15-17</sup>

Uji normalitas data terhadap variabel penelitian dengan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test* mendapatkan variabel ekspresi LMP-1 menunjukkan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test* terdistribusi Normal. Dimana berdasar usia, sampel

sediaan kasus LH pada penelitian ini terbanyak terjadi pada rentang usia 11-40 tahun yaitu sebanyak 40%, hal ini sesuai dengan penelitian dan kepustakaan tentang epidemiologi LH yang mengatakan bahwa LH tersering terjadi pada usia 15-35 tahun. Sedangkan berdasar jenis kelamin, baik kasus LH maupun LNH sel B menunjukkan hasil yang hampir sama, dimana jenis kelamin laki-laki lebih banyak menderita LH, dengan persentase sebesar 30% dan sisanya sebesar 20% terjadi pada jenis kelamin perempuan. Distribusi diagnosa LH terbanyak adalah tipe CHL, dengan persentase sebesar 45%. Sisanya adalah tipe non klasik yaitu NLPHL sebesar 5%. Hal ini juga sesuai dengan WHO 2008 yang menjelaskan bahwa insiden CHL adalah 95% dari seluruh LH.<sup>15</sup>

LNH sel B merupakan seluruh neoplasma yang berasal dari sel-sel limfoid B selain yang termasuk dalam kriteria LH. Neoplasma sel B ini sendiri memiliki kemiripan dalam setiap tahapan differensiasi normalnya, dan kemiripan dengan tahapan sel-sel normal tersebut digunakan untuk menentukan klasifikasi dasar dan nomenclature Neoplasma sel B ini. Berdasarkan literatur yang ada, insiden Limfoma Non Hodgkin  $\pm 5$  kali lipat

Limfoma Hodgkin, dengan kasus tersering biasanya terjadi pada usia diatas 40 tahun.<sup>18-20</sup>

Pada penelitian ini kasus LNH sel B terbanyak terjadi pada rentang usia 41 - >61 tahun sebesar 40%. Sedangkan berdasar jenis kelamin, didapatkan sampel LNH sel B sebesar 35% terjadi pada laki-laki dan 15% pada perempuan, didapatkan 2 sampel LNH sel B *low grade* dan 8 sampel LNH sel B *high grade*.

Penelitian ini menggunakan blok histopatologi yang telah terdiagnosa sebagai LH dan LNH B secara morfologi melalui pengecatan HE dan pengecatan Immunohistokimia CD20, CD3 dan Ki67 untuk penegakan diagnosa LNH sel B *Low grade* atau *High grade* dan pengecatan immunohistokimia CD20, CD3, CD15 dan CD30, Ki67 untuk penegakan diagnosa LH. Dua puluh blok sediaan limfoma yang memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi kemudian diwarnai dengan menggunakan antibodi LMP-1 VEB. Pembacaan hasil dilakukan oleh dua orang dokter spesialis Patologi Anatomi, kemudian dilakukan pengujian kesesuaian dengan uji statistik Kappa yang memberikan hasil sangat baik.

Hasil Ekspresi LMP-1 positif ditandai dengan membran inti dan sitoplasma yang tercat bergranul coklat. Hasil Ekspresi LMP-1 positif pada sampel LH dengan persentase sebesar 30% dan 5 sampel LNH sel B dengan persentase sebesar 50%. Dimana berdasar usia dan jenis kelamin, LH terekspresi positif pada rentang usia 19-24 tahun, dan semuanya berjenis kelamin laki-laki. Sedangkan berdasar tipe diagnosis, LH yang terekspresi positif seluruhnya pada tipe CHL yang terekspresi pada membran dan sitoplasma sel-sel besar, sedangkan satu tipe *Non classic* dari LH yaitu NLPHL tidak terekspresi positif. Hal ini sejalan dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Murtono dkk pada tahun 1997 dan Theresa *et al* pada tahun 2016 serta sesuai dengan literatur WHO 2008 yang menyebutkan bahwa VEB yang menginfeksi sel HRS secara konsisten menunjukkan ekspresi Laten Membran Protein-1 (LMP-1) VEB yang terekspresi kuat.<sup>3,9,10</sup>

Hasil ekspresi LMP-1 pada LNH sel B terekspresi positif pada 5 sampel dengan persentase 50%, atau separoh dari sampel LNH sel B. Dimana berdasar usia dan jenis kelamin, sampel LNH sel B yang terekspresi positif sebanyak 3 sampel pada usia diatas 50 tahun, dua berjenis kelamin laki-laki

dan satu berjenis kelamin perempuan. Sedangkan 1 sampel terekspresi positif pada usia 25 tahun, dengan jenis kelamin perempuan dan terdiagnosa sebagai Limfoma Burkitt. Berdasar Grading LNH sel B, Ekspresi LMP-1 positif pada 2 sampel LNH sel B *Low Grade* dan 3 sampel LNH sel B *High Grade*. LMP-1 terekspresi positif pada seluruh tipe LNH sel B *Low Grade* yang dijadikan sampel penelitian ini, dengan persentase sebesar 100%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Ishtiaq *et al*, yang memberikan hasil ekspresi LMP-1 positif baik pada sampel LNH sel B *Low grade* maupun *High grade*.<sup>7</sup>

Sedangkan persentase ekspresi LMP-1 positif pada LNH sel B *High Grade* sebesar 37.5%. Satu sampel LNH sel B, *High Grade* yang terekspresi LMP-1 positif, merupakan varian Limfoma Burkitt. Hal ini sejalan dengan teori yang mengatakan bahwa LMP-1 terekspresi paling sering pada LNH sel B *High grade*, terutama Limfoma Burkitt, dalam hal ini merupakan Limfoma Burkitt tipe sporadik.<sup>7,21</sup>

Ekspresi LMP-1 pada LH dan LNH sel B tidak berbeda secara bermakna, dimana ekspresi LMP-1 yang terekspresi positif pada LNH sel B sebesar 25% hampir sama dengan ekspresi LMP-1 yang terekspresi positif pada LH sebesar 15%. Hal ini sedikit berbeda dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Gonin *J et al*. Yang memberikan hasil ekspresi LMP-1 positif pada LH sebesar 70% sedangkan LNH 30%.<sup>7</sup>

Perbedaan hasil penelitian di atas dapat disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain sebagian besar populasi Limfoma Maligna belum dilakukan pemeriksaan imunohistokimia panel limfoma secara lengkap, sehingga tidak dapat masuk kriteria inklusi yang berakibat jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi sedikit, hal ini dapat meningkatkan terjadinya bias. Disamping itu hasil ekspresi LMP-1 lebih banyak positif pada LNH sel B dapat juga disebabkan bias pada saat pengecatan imunohistokimia yang berakibat pada bias pembacaan hasil. Kemungkinan faktor yang lain adalah sampel LNH sel B yang terekspresi positif diambil pada usia lebih dari 50 tahun, sehingga kemungkinan terpaparnya VEB semakin tinggi, mengingat daya tahan tubuh *host* sangat mempengaruhi perkembangan VEB ini. Sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan *marker protein* VEB yang lebih banyak dan dengan periode penelitian yang lebih

panjang, sampel yang lebih besar, kriteria inklusi dan eksklusi yang lebih cermat agar semakin jelas transformasi keganasan pada LNH sel B dan LH yang salah satunya dapat disebabkan oleh VEB sebagai faktor prognostik dari kedua keganasan tersebut.

### SIMPULAN

Ekspresi LMP-1 EBV pada Limfoma Non Hodgkin sel B dan Limfoma Hodgkin tidak berbeda.

### DAFTAR PUSTAKA

- Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. Seoul. The Korean Journal of Hematology. 2012 June; 47(2): 92-102.
- Infodatin. Data dan kondisi penyakit limfoma di Indonesia. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. ISSN. 2015; 2445-8.
- Jaffe SE, Harris NL, Stein H, Campo E, Pileri SA, Swerdlow SH. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasm. In: Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>th</sup> ed. IARC; 2008. p.157-64.
- Grywalska E, Rolinski J. Epstein-Barr Virus-Associated Lymphomas. Poland. J.Seminoncol. 2015 April; 40(2): 291-5.
- Straus SE, Cohen JL, Tosato G, Meier J. Epstein-Barr Virus Infections: Biology, Pathogenesis and Management. Annals of Internal Medicine. 1993 January; 118(1): 45.
- Hutt-Fletcher LM. Minireview Epstein-Barr Virus Entry. LA. Journal of Virology. 2007 August; 81(15): 7825-30.
- Ishtiaq S, Hassan U, Mushtaq S, Akhtar N. Determination of frequency of Epstein-barr virus in Non Hodgkin Lymphomas using EBV Latent Membrane Protein 1 (EBV-LMP1) Immunohistochemical staining. Pakistan. Asian Pasific J Cancer Prev. 2013; 14: 3963-7.
- Susanti I, Agustina H, Afiati, Hernowo BS. Korelasi antara Imunoekspresi LMP-1 Virus Epstein-Barr dengan Respon Kemoterapi CHOP pada Limfoma Maligna Non-Hodgkin Tipe Diffuse Large B Cell. Jakarta. Majalah Patologi Indonesia. 2014; 23(2): 9.
- Murtono C, Soeripto. Hubungan antara virus epstein-barr dengan penyakit Hodgkin: suatu analisis imunohistopatologik ekspresi EBV LMP-1. Yogyakarta. Berkala Ilmu Kedokteran. Maret 1997; 29(1): 37-42.
- Theresa HM, Keegan, Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, Craig F, et al. Epstein-Barr Virus As a Marker of Survival After Hodgkin's Lymphoma: A Population-Based Study. California. Journal of Clinical Oncology. 2005 October; 23(30):7604-12.
- Epstein Barr Virus. Monographs on the evaluation of Epstein-barr virus. IARC. 1997. Available from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-6.pdf>
- Ambinder RF. Epstein Barr Virus and Hodgkin Lymphoma. Baltimore. American Society of Hematology. 2007; 204-8.
- Poppema S. Immunobiology and Pathophysiology of Hodgkin Lymphomas. American Society of Hematology. 2005. 231-6.
- Hashmi AA, Hussain ZF, Hashmi KA, Zafar MI, Edhi MM, Faridi N, Khan M. Latent membrane protein-1 (LMP-1) expression in Hodgkin lymphoma and its correlation with clinical and histologic parameters. Dhaka. World Journal of Surgical Oncology. 2017; 15(89): 1-4.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Disease of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen and Thymus. In Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9<sup>th</sup> Ed. Philadelphia; 2015. p.588-606.
- Weiss LM. Hodgkin Lymphoma in: Lymph Nodes. Cambridge University Press. 2008; (6): 101-5.
- Stein H, Delsol G, Pileri SA, Swerdlow SH. Hodgkin Lymphoma in WHO Classification of Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>th</sup> ed. IARC; 2008. p.321-4
- Muller-Hermelink HK, Stein H, Chan WC, Jaffe ES. Mature B-cell Neoplasms in WHO Classification of Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>th</sup> ed. IARC; 2008. p. 232-62.
- Weiss LM. Non Hodgkin Lymphoma in Lymph Nodes. New York Cambridge University Press. 2008; 7: 122-75.
- Heslop HE. Biology and Treatment of Epstein-Barr Virus Associated Non-Hodgkin Lymphomas. American Society of Hematology. 2005; 1: 261-2
- Malagon F, Angulo JG, Robert L. Etiopathogenesis of Burkitt's lymphoma: a lesson from a BL-like in CD1 mouse immune to Plasmodium yoelii yoelii. Infectious agents and Cancer. Biomed Central. 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3156727>