

**HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-ASSOCIATED-MACROPHAGES* DAN *TUMOR-ASSOCIATED-NEUTROPHILS* DENGAN KARAKTERISTIK
KLINIKOHISTOPATOLOGI PADA
PASIEN LIMFOMA HODGKIN**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Nadya Virana Putri
04011181621071

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2019**

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-ASSOCIATED-MACROPHAGES*
DAN *TUMOR-ASSOCIATED-NEUTROPHILS* DENGAN
KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI PADA PASIEN
LIMFOMA HODGKIN**

Oleh:
Nadya Virana Putri
04011181621071

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran

Palembang, 06 Januari 2020
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Krisna Murti, Sp.PA., M.Biotech. Stud., Ph.D
NIP. 196312101991032002



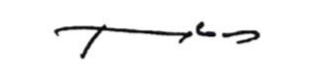
Pembimbing II

dr. Riana Sari Puspita Rasvid, M.Biomed
NIP. 198509172019032013



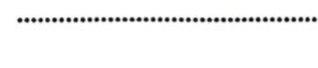
Penguji I

dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA
NIP. 196910072009122001



Penguji II

dr. Theodorus, M.Med.Sc
NIP. 196009151989031005



Mengetahui,

**Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter**



dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802 272010 122 001

Wakil Dekan I



Dr.dr.Radiyah Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes
NIP. 197207 172008 012 007

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Penelitian ini telah dilaksanakan sesuai prosedur yang ditetapkan.
2. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
3. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
4. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

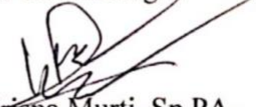
Palembang, 6 Januari 2020
Yang membuat pernyataan,



Nadya Virana Putri
NIM. 04011181621071

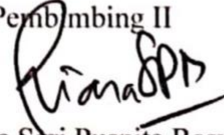
Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Krishna Murti, Sp.PA.,
M.Biotech. Stud., Ph.D
NIP. 196312101991032002

Pembimbing II



dr. Riana Sari Puspita Rasyid,
M.Biomed
NIP. 198509172019032013

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Nadya Virana Putri
NIM	: 04011181621071
Program Studi	: Pendidikan Dokter Umum
Fakultas	: Kedokteran
Jenis Karya	: Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-ASSOCIATED-MACROPHAGES* DAN
TUMOR-ASSOCIATED-NEUTROPHILS DENGAN KARAKTERISTIK
KLINIKOHISTOPATOLOGI PADA PASIEN LIMFOMA HODGKIN

Beserta perangkatnya yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, 6 Januari 2020

Yang membuat menyatakan,



Nadya Virana Putri
NIM. 04011181621071

ABSTRAK

HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-ASSOCIATED-MACROPHAGES* DAN *TUMOR-ASSOCIATED-NEUTROPHILS* DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI PADA PASIEN LIMFOMA HODGKIN

Nadya Virana Putri, Desember 2019. 74 halaman.
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Limfoma Hodgkin terdiri atas dua tipe; *classical Hodgkin lymphoma* (CHL) dan *nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma* (NLPHL) adalah keganasan berasal dari limfosit B yang mengalami mutasi. Proses perkembangan sel-sel tumor pada limfoma Hodgkin dikaitkan dengan peranan lingkungan mikro tumor. *Tumor-Associated-Macrophages* (TAMs) dan *Tumor-Associated-Neutrophils* (TANs) merupakan komponen lingkungan mikro yang menguntungkan untuk pertumbuhan dan perkembangan tumor. Kepadatan TAMs dan TANs tinggi mempengaruhi perjalanan penyakit pasien. Tujuan penelitian ini adalah melakukan hubungan kepadatan TAMs dan TANs terhadap karakteristik klinikohistopatologi pasien.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *case series*. Sampel penelitian ini yaitu pasien limfoma Hodgkin di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Didapatkan 44 kasus limfoma Hodgkin selama periode 1 Januari 2015-30 Oktober 2019, dan 31 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi spesifik untuk makrofag (anti-CD163) dan identifikasi netrofil dilakukan dengan melihat morfologinya. Analisis statistik menggunakan uji *Spearman* dan *Lambda* dari komputer statistik, dianggap berhubungan bila $p < 0,05$.

Hasil: Sebanyak 31 sampel terdiri dari 30 sampel (96,8%) merupakan limfoma Hodgkin tipe klasik dan 1 sampel merupakan NLPHL (3,2%). Sebaran kasus CHL masing-masing subtipenya yaitu LRCHL (58,1%), MCCHL (25,8%), dan NSCHL (12,9%). Limfoma Hodgkin paling banyak ditemukan pada laki-laki (61,3%), lokasi tumor terbanyak di regio kepala-leher, serta paling banyak pada kelompok usia 20-29 tahun, 40-49 tahun, dan ≥ 50 tahun. Terdapat hubungan kepadatan TAMs dengan usia ($p=0,043$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara kepadatan TAMs dengan karakteristik klinikohistopatologi yaitu usia, dan tidak terdapat hubungan antara kepadatan TANs dengan karakteristik klinikohistopatologi limfoma Hodgkin.

Kata kunci: Limfoma Hodgkin, TAM, TAN, lingkungan mikro tumor, klinikohistopatologi

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Krisna Murti, Sp.PA., M.Biotech. Stud., Ph.D
NIP. 196312101991032002

Pembimbing II



dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed
NIP. 198509172019032013

ABSTRACT

RELATIONSHIP OF *TUMOR-ASSOCIATED-MACROPHAGES* AND *TUMOR-ASSOCIATED-NEUTROPHILS* DENSITY WITH CLINICAL HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS

Nadya Virana Putri, December 2019. 74 pages.
Medical Faculty of Sriwijaya University

Background: Hodgkin lymphoma is a malignancy originating from mutant B cell lymphocytes, classified into classical Hodgkin lymphoma (CHL) and nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL). The development and aggressiveness of tumor cells influenced by tumor microenvironment. TAMs and TANs are components of tumor microenvironment, contribute to development and growth of tumor cells. The high density of TAMs and TANs significantly influence disease growth. The aim of this research was to analyse correlation density of TAMs and TANs with clinicohistopathologic characteristics of patient.

Methods: This study was carried out using a case series method. The samples were paraffin blocks from Hodgkin lymphoma patients at Anatomic Pathology Department Faculty of Medicine Universitas Sriwijaya/ RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. From 44 cases of Hodgkin lymphoma diagnosed from 1st Januari 2015 to 30th October 2019, only 31 cases were considered. Immunohistochemistry was performed using anti-CD163 antibody and neutrophils were identified by morphologic appearances, and the results were correlated to characteristic factors. Statistical analysis was performed using Spearman test and Lambda test with significant consideration if $p < 0,05$.

Results: The study results showed 30 cases of classical Hodgkin lymphoma (CHL) and 1 case of NLPHL. CHL has only 3 variants LRCHL (58,1%), MCCHL (25,8%), dan NSCHL (12,9%). Hodgkin lymphoma is most commonly found in males (61.3%), tumor location were the most found in the head and neck, and most in the age group 20-29 years, 40-49 years, and ≥ 50 year. Spearman test showed there was a significant correlation between density of TAMs with ages ($p=0,043$).

Conclusion: High density of TAM was correlated with age and there was no correlation between TAN and clinicohistopathologic characteristics of Hodgkin lymphoma.

Key words: Hodgkin lymphoma, TAM, TAN, tumor microenvironment, clinicohistopathology

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Krisna Murti, Sp.PA., M.Biotech. Stud., Ph.D
NIP. 196312101991032002

Pembimbing II



dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed
NIP. 198509172019032013

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT karena berkat, rahmat, dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Hubungan Kepadatan *Tumor-Associated-Macrophages* dan *Tumor-Associated-Neutrophils* dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada Pasien Limfoma Hodgkin” sesuai dengan waktu yang diharapkan. Skripsi ini menjadi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Keberhasilan dalam menyelesaikan proposal ini tidak lepas dari bimbingan, pengarahan, dan bantuan dari berbagai pihak. Penulis mengucapkan terimakasih kepada

1. Allah SWT yang telah memberi nikmat kesehatan dan kemudahan dalam semua urusan dalam hidup saya khususnya dalam penyusunan skripsi ini.
2. Keluarga saya yang meliputi Kak Alhamdy, Yuk Melisyah, Dina, terutama Papa Eri dan Mama Erlianah yang telah memberikan dukungan moral dan materi, serta kasih sayang yang selalu tercurah untuk saya.
3. dr. Krisna Murti, Sp.PA., M. Biotech. Stud., Ph.D dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed yang telah membimbing saya dalam penyusunan proposal skripsi.
4. dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA dan dr. Theodorus, M.Med.Sc sebagai penguji dan telah memberikan kritik, masukan, dan ilmu kepada saya dalam penyusunan skripsi ini.
5. Sahabat-sahabat Kartini 2, Jihan, Sahabat Ganglion, dr. Neti, dan teman-teman lainnya yang tidak bisa disebut satu persatu atas motivasi, doa, dan bantuan-bantuan yang diberikan kepada saya dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan skripsi ini. Penulis juga mengharapkan agar skripsi ini dapat digunakan sebagai acuan penelitian yang akan dilakukan serta dapat menunjang ilmu pengetahuan dan teknologi dimasa yang akan datang.

Palembang, Desember 2019



Nadya Virana Putri
04011181621071

DAFTAR SINGKATAN

HL	: <i>Hodgkin Lymphoma</i>
CHL	: <i>Classical Hodgkin Lymphoma</i>
NSCHL	: <i>Nodular Sclerosing Classical Hodgkin Lymphoma</i>
MCCHL	: <i>Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma</i>
LDCHL	: <i>Lymphocyte Depleted Classical Hodgkin Lymphoma</i>
LRCHL	: <i>Lymphocyte-rich Classical Hodgkin Lymphoma</i>
NLPHL	: <i>Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma</i>
TAMs	: <i>Tumor-Associated-Macrophages</i>
TANs	: <i>Tumor-Associated-Neutrophils</i>
TME	: <i>Tumor Microenvironment</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr Virus</i>
HRS	: <i>Hodgkin and Reed-Sternberg</i>
EBERs	: <i>Epstein-Barr virus-encoded small RNAs</i>
EBNA-1	: <i>Epstein-Barr virus nuclear antigen-1</i>
LMP-1	: <i>Epstein-Barr virus latent membrane protein 1</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>
LED	: <i>Laju Endap Darah</i>
APRIL-BCMA	: <i>A Proliferation-Inducing Ligand-B Cell Maturation Antigen</i>
PD-L1	: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI	iv
ABSTRAK	v
<i>ABSTRACT</i>	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	14
1.1 Latar Belakang	14
1.2 Rumusan Masalah	17
1.3 Tujuan Penelitian	17
1.3.1 Tujuan Umum	17
1.3.2 Tujuan Khusus	17
1.4 Pertanyaan Penelitian	18
1.5 Manfaat Penelitian	18
1.5.1 Manfaat Teoritis	18
1.5.2 Manfaat Klinis.....	18
1.5.3 Manfaat Sosial.....	18
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Landasan Teori.....	6
2.1.1 Sistem Limfatik.....	6
2.1.2 Limfoma Hodgkin.....	11
2.1.3 <i>Tumor Microenvironment</i> pada Limfoma Hodgkin.....	28
2.1.3.1 <i>Tumor-Associated-Macrophages</i>	30

2.1.3.2 <i>Tumor-Associated-Neutrophils</i>	33
2.1.4 Immunohistokimia	37
2.2 Kerangka Teori	40
2.3 Kerangka Konsep	41
BAB III METODE PENELITIAN	42
3.1 Jenis Penelitian	42
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	42
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	42
3.3.1 Populasi	42
3.3.2 Sampel	42
3.3.3 Kriteria Inklusi	42
3.3.4 Kriteria Eksklusi	43
3.4 Cara Pengambilan Sampel	43
3.5 Variabel Penelitian	43
3.6 Definisi Operasional	44
3.7 Alat dan Bahan	45
3.7.1 Peralatan Pulasan Immunohistokimia	45
3.7.2 Bahan Kimiawi	46
3.7.3 Mikroskop	46
3.8 Cara Kerja	46
3.8.1 Proses Pulasan Immunohistokimia Antibody CD163	46
3.8.2 Pembacaan Hasil Interpretasi	48
3.9 Cara Pengolahan data dan Analisis Data	48
3.10 Alur Penelitian	50
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	51
4.1 Hasil Penelitian	51
4.2 Pembahasan	59
4.3 Keterbatasan Penelitian	63
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	64
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN	75
BIODATA	100

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor risiko berdasarkan subtipe limfoma Hodgkin	14
Tabel 2. Klasifikasi limfoma Hodgkin menurut WHO 2016.....	15
Tabel 3. Pemeriksaan untuk limfoma Hodgkin	24
Tabel 4. Stadium limfoma Hodgkin	25
Tabel 5. Distribusi stadium limfoma Hodgkin dan <i>5-year-relative-survival</i>	28
Tabel 6. Distribusi karakteristik klinikohistopatologi subjek penelitian	52
Tabel 7. Distribusi kepadatan TAMs	53
Tabel 8. Distribusi kepadatan TANs.....	54
Tabel 9. Hubungan Kepadatan TAMs dengan Usia	55
Tabel 10. Hubungan Kepadatan TAMs dengan Jenis Kelamin	55
Tabel 11. Hubungan Kepadatan TAMs dengan Subtipe	56
Tabel 12. Hubungan Kepadatan TAMs dengan Lokasi Tumor	56
Tabel 13. Hubungan Kepadatan TANs dengan Usia	57
Tabel 14. Hubungan Kepadatan TANs dengan Jenis Kelamin.....	57
Tabel 15. Hubungan Kepadatan TANs dengan Subtipe	58
Tabel 16. Hubungan Kepadatan TAMs dengan Lokasi Tumor	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Aliran limfe pada tubuh manusia	7
Gambar 2. Gambaran mikroskopik limfonodus pulasan hematoksin-eosin	9
Gambar 3. Angka kejadian limfoma Hodgkin di Inggris berdasarkan usia	12
Gambar 4. Histopatologi <i>nodular sclerosing classical hodgkin lymphoma</i>	16
Gambar 5. Histopatologi <i>mixed cellularity classical hodgkin lymphoma</i>	18
Gambar 6. Histopatologi <i>lymphocyte depleted classical hodgkin lymphoma</i>	19
Gambar 7. Histopatologi <i>lymphocyte-rich classical hodgkin lymphoma</i>	21
Gambar 8. Histopatologi <i>nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma</i>	22
Gambar 9. Stadium limfoma Hodgkin	26
Gambar10. Interaksi seluler dalam lingkungan mikro limfoma Hodgkin	29
Gambar11. TAMs dan TANs sebagai pengatur utama perkembangan tumor	33
Gambar12. Netrofil dalam pewarnaan H&E	34
Gambar13. Polarisasi netrofil N1 & N2	35
Gambar14. Peran TANs dalam perkembangan tumor	36
Gambar15. Dasar pemeriksaan imunohistokimia	38
Gambar16. IHC <i>staining</i> pada CD163 dan CD68	39
Gambar17. Pulasan IHC TAMs dengan anti-CD163	53
Gambar18. Pulasan HE dengan TANs di lingkungan tumor	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Judul	Halaman
1	Hasil Analisis SPSS.....	75
2	<i>Master Table</i>	85
3	Sertifikat Etik.....	86
4	Surat Izin Penelitian.....	87
5	Surat Selesai Penelitian	88
6	<i>Draft</i> Publikasi Artikel	90

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Limfoma Hodgkin adalah keganasan yang melibatkan sistem limfatik khususnya limfosit B yang mengalami mutasi. Saat ini limfoma Hodgkin menduduki peringkat 27 dari seluruh jenis kanker terbanyak di dunia dengan kasus baru sebanyak 79.990 orang (Bray *et al.*, 2018). Tingkat insiden limfoma Hodgkin lebih tinggi di negara yang lebih maju dan lebih rendah di Asia. Pada tahun 2013, tercatat sekitar 9.290 kasus limfoma Hodgkin di Amerika Serikat dengan angka kejadian 2,8 per 100.000 orang per tahun (Salati *et al.*, 2014). Menurut GLOBOCAN tahun 2018, kasus baru limfoma Hodgkin di Eropa mencapai 19.193 orang dan di Indonesia tercatat jumlah kasus baru limfoma Hodgkin yaitu sebanyak 1.047 orang. Diperkirakan bahwa limfoma Hodgkin menyumbang sekitar 10% dari kasus limfoma yang baru didiagnosis di Amerika Serikat (8260 dari 80.500 kasus), dan sisanya adalah limfoma non-Hodgkin (Shanbhag and Ambinder, 2018).

Pada tahun 2018, IARC mencatat kematian di dunia akibat limfoma Hodgkin mencapai 26.167 orang, di Eropa mencapai 4.307 orang, di Amerika Serikat mencapai 1.057 orang, dan di Indonesia sendiri kematian tercatat sebanyak 574 orang (Bray *et al.*, 2018). Akan tetapi, angka kematian akibat limfoma Hodgkin di Amerika Serikat terus menurun. Penurunan angka ini tercatat dari 1,3 kasus per 100.000 pada tahun 1975 menurun menjadi 0,3 kasus per 100.000 pada tahun 2014. Di semua tahapan diagnosis, kelangsungan hidup relatif 5 tahun pasien dengan limfoma Hodgkin pun meningkat dari 70% menjadi 85% dalam periode waktu yang sama (Shanbhag and Ambinder, 2018).

Limfoma Hodgkin merupakan neoplasma yang kejadiannya bervariasi secara signifikan berdasarkan usia dan jenis kelamin. Laki-laki dilaporkan lebih banyak menderita limfoma Hodgkin dibandingkan perempuan (Salati *et al.*, 2014). Selama periode waktu 1973 hingga 1987, Badan *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) mengumpulkan semua kasus penyakit limfoma Hodgkin di wilayah

Amerika Serikat dan menunjukkan hasil bahwa tingkat kejadian limfoma Hodgkin spesifik terjadi pada dua puncak usia yaitu usia muda (usia 15 hingga 34 tahun) dan usia tua 55 tahun keatas (Medeiros and Greiner, 1995).

Limfoma Hodgkin memiliki karakteristik khas adanya sel *Reed-Sternberg*. Fitur yang menonjol dari limfoma jenis ini adalah kelangkaan (sekitar 1%) elemen neoplastik dalam populasi sel, sedangkan sebagian besar sel adalah non-neoplastik (Hansmann *et al*, 2010). Berdasarkan WHO 2016, limfoma Hodgkin diklasifikasikan menjadi 2 tipe utama yaitu *classical Hodgkin Lymphoma* (cHL) dan *Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma* (NLPHL). cHL terbagi lagi menjadi empat sub-tipe yaitu *Nodular Sclerosing Classical Hodgkin Lymphoma* (NSCHL), *Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma* (MCCHL), *Lymphocyte Depleted Classical Hodgkin Lymphoma* (LDCHL), dan *Lymphocyte-rich Classical Hodgkin Lymphoma* (LRCHL). Klasifikasi ini tidak berbeda dengan klasifikasi HL sebelumnya yaitu klasifikasi HL menurut WHO pada tahun 2008 (Steven *et al*, 2016).

Limfoma tipe klasik (cHL) terhitung 95% dari semua kasus limfoma Hodgkin dan sisa 5% merupakan tipe NLPHL (Eichenauer *et al*, 2018). Pada tahun 2016 di US, estimasi kasus baru limfoma Hodgkin tipe klasik (cHL) mencapai 7950 kasus dan tipe NLPHL mencapai 550 kasus. Diantara subtipe tipe klasik, NSCHL merupakan subtipe yang paling banyak terjadi yaitu sebanyak 4280 kasus (Teras *et al*, 2016). Pada pasien usia anak dan usia tua, subtipe yang mendominasi adalah MCCHL sedangkan pada usia dewasa muda didominasi oleh subtipe NSCHL (Huh, 2012).

Banyak penelitian yang telah dilakukan yang menunjukkan bahwa lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment*), imunitas host, dan respon inflamasi memainkan peranan penting dalam menentukan perjalanan klinis dari pasien limfoma Hodgkin (Marcheselli *et al*, 2017). Selama perkembangan tumor, monosit dan makrofag yang bersirkulasi menjadi sangat aktif menuju lokasi tumor dimana mereka akan mengubah lingkungan mikro tumor untuk mendukung progresivitas dari tumor itu sendiri. Makrofag adalah komponen utama stroma dimana mereka umumnya disebut TAMs (*Tumor-Associated-Macrophages*). Pada

beberapa penelitian, dikatakan bahwa TAMs memang menunjukkan fenotip anti-inflamasi namun dalam beberapa tahun terakhir TAMs yang teraktivasi telah terbukti menghasilkan beberapa sitokin pro-inflamasi (mis., IL-6) yang terlibat dalam induksi gen yang penting untuk perkembangan siklus sel tumor dan penekanan apoptosis. Penelitian eksperimen pada hewan juga banyak dilakukan dan mendukung gagasan bahwa TAMs dapat memberikan lingkungan mikro yang menguntungkan untuk perkembangan dan pertumbuhan tumor yang meliputi peningkatan kelangsungan hidup sel tumor, angiogenesis tumor, invasi dan metastasis sel tumor, immunosupresi, serta resistensi terhadap kemoterapi (Chanmee *et al*, 2014).

Jumlah netrofil dan faktor yang berhubungan dengan netrofil juga telah dikaitkan dengan penyakit progresif. Terdapatnya netrofil pada tumor dianggap sebagai respon imun yang gagal terhadap kanker akan tetapi dewasa ini semakin banyak teori yang mendukung bahwa netrofil justru dapat meningkatkan perkembangan tumor (*Tumor-Associated-Neutrophils*) dan berperan aktif dalam mempromosikan metastasis pada pasien kanker (Swierczak *et al*, 2015). Selain itu, TANs juga berperan dalam perkembangan kanker dengan melepaskan faktor-faktor yang memodulasi matriks ekstraseluler (ECM) dan peradangan pada lingkungan mikro tumor. Bahkan bukti yang lebih baru juga menunjukkan bahwa neutrofil mungkin memiliki efek lebih langsung pada proliferasi dan invasi sel kanker (Powell and Huttenlocher, 2016).

Studi klinikopatologis telah mengindikasikan bahwa pasien dengan kepadatan TAMs dan TANs yang lebih tinggi secara signifikan memiliki kelangsungan hidup yang lebih rendah (Chanmee *et al*, 2014). Peningkatan TAMs ini dapat berfungsi sebagai biomarker untuk memprediksi prognosis dan penilaian klinis. Dengan dihambatnya aktivitas TAMs, diharapkan dapat menghambat pertumbuhan tumor dan metastasis dari tumor tersebut sehingga diharapkan akan menjadi terapi kanker secara tidak langsung (Brower, 2012).

Penelitian yang menggambarkan hubungan kepadatan TAMs dan TANs dengan klinikohistopatologi pasien limfoma Hodgkin di RSUP Dr. Moh Hoesin sampai saat ini belum dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui

kepadatan makrofag dan netrofil serta hubungannya terhadap klinikohistopatologi pada pasien limfoma Hodgkin yang mungkin saja akan menjadi penanda prognostik dan membantu para klinisi untuk kepentingan terapi yang berpotensi berguna bagi pasien limfoma Hodgkin di RSMH. Penelitian ini juga diharapkan dapat bermanfaat bagi peneliti-peneliti selanjutnya.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah apakah terdapat korelasi/hubungan antara kepadatan TAMs dan TANs dengan karakteristik klinikohistopatologi pasien limfoma Hodgkin di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi/hubungan kepadatan TAMs dan TANs dengan karakteristik klinikohistopatologi pada pasien limfoma Hodgkin di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2016 – 30 Juni 2019.

1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini secara khusus bertujuan untuk:

1. Menilai kepadatan TAMs dan TANs pada pasien Limfoma Hodgkin di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui distribusi karakteristik klinikohistopatologik meliputi usia, jenis kelamin, lokasi tumor, dan subtype histopatologi pada pasien Limfoma Hodgkin di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui korelasi/hubungan kepadatan TAMs dan TANs dengan usia.
4. Mengetahui korelasi/hubungan kepadatan TAMs dan TANs dengan jenis kelamin.

5. Mengetahui korelasi/hubungan kepadatan TAMs dan TANs dengan lokasi tumor
6. Mengetahui korelasi/hubungan kepadatan TAMs dan TANs dengan tipe/subtipe histopatologi.

1.4 Pertanyaan Penelitian

Pertanyaan penelitian ini adalah apakah terdapat korelasi/hubungan antara kepadatan TAMs dan TANs dengan karakteristik klinikohistopatologi pasien limfoma Hodgkin di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan sebagai referensi di bidang kedokteran dan menjadi data awal dan untuk penelitian mendatang.

1.5.2 Manfaat Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi tambahan bagi klinisi dalam memprediksi prognosis dan temuan *targeting therapy*.

1.5.3 Manfaat Sosial

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan dan pengetahuan tentang korelasi/hubungan kepadatan TAMs dan TANs dengan karakteristik klinikohistopatologi pada pasien Limfoma Hodgkin di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-tonbary, Y. 2012. Epidemiology of Hodgkin ' s Lymphoma. *Intech Open*.
(<http://www.intechopen.com/books/hodgkin-s-lymphoma/epidemiology-of-hodgkin-s-lymphoma> diakses pada 6 Desember 2019)
- Allen, W. E. 2008. diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations (11th Edition). *Journal of Anatomy*. hal. 195-209
(<https://doi.org/10.1111/j.1469-7580> diakses pada 18 Juni 2019)
- Ansell, S. M. 2015. Hodgkin lymphoma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(11), hal 1574–1583.
(<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.005> diakses pada 23 Juni 2019)
- Ansell, S. M., and Armitage, J. O. 2006. Management of Hodgkin lymphoma. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(3), hal. 419–426.
(<https://doi.org/10.4065/81.3.419> diakses pada 24 Juni 2019)
- Azambuja, D., Natkunam, Y., Biasoli, I., Lossos, I. S., Anderson, M. W., Morais, J. C., & Spector, N. 2012. Lack of association of tumor-associated macrophages with clinical outcome in patients with classical Hodgkin ' s lymphoma. (May 2011), 736–742.
(<https://doi.org/10.1093/annonc/mdr157> diakses pada 5 Desember 2019)
- Bedewy, M., El-maghraby, S., & Bedewy, A. 2013. CD163 and c-Met expression in the lymph node and the correlations between elevated levels of serum free light chain and the different clinicopathological parameters of advanced classical Hodgkin's lymphoma. *Blood Research*, 48(2).
(<http://dx.doi.org/10.5045/br.2013.48.2.121> diakses pada 5 Desember 2019)
- Belli, C., Trapani, D., Viale, G., D'Amico, P., Duso, B. A., Della Vigna, P., Curigliano, G. 2018. Targeting the microenvironment in solid tumors. *Cancer Treatment Reviews*, 65, hal. 22–32.
(<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.02.004> diakses pada 24 Juni 2019)
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), hal. 394–424.
(<https://doi.org/10.3322/caac.21492> diakses pada 24 Juni 2019)

- Brotons, M. L., Bolca, C., Fréchette, É., Deslauriers, J. 2012. Anatomy and Physiology of the Thoracic Lymphatic System. *Thoracic Surgery Clinics*, 22(2), hal. 139–153.
(<https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2011.12.002> diakses pada 14 Juli 2019)
- Brower, V. 2012. Macrophages: Cancer Therapy's Double-Edged Sword. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 104(9), hal. 649–652.
(<https://doi.org/10.1093/jnci/djs235> diakses pada 12 Juni 2019)
- Buckstein, R., Hong, F., Rimsza, L. M., Steidl, C., Advani, R. H., Tan, K. L., Bartlett, N. L. 2012. Tumor-associated macrophages predict inferior outcomes in classic Hodgkin lymphoma: a correlative study from the E2496 Intergroup trial. *Blood*, 120(16), hal. 3280–3287.
(<https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-421057> diakses pada 27 Juni 2019)
- Cancer Research UK. 2017. Hodgkin lymphoma incidence statistics, *Cancer Research UK*
(<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/hodgkin-lymphoma/incidence#heading-One> diakses pada 24 Juni 2019)
- Carus A, et al. 2013. Tumor-associated neutrophils and macrophages in non-small cell lung cancer: No immediate impact on patient outcome. *Elsevier: Lung Cancer*, 4287(8)
(<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.03.003> diakses pada 7 Desember 2019)
- Casper, M. N. 2016. Immunohistochemistry (IHC) Handbook. *Novus Biologicals*, hal 1–28.
- Cesta, M. F. 2006. Normal Structure, Function, and Histology of the Spleen. *Toxicologic Pathology*, 34(5), hal. 455–465.
(<https://doi.org/10.1080/01926230600867743> diakses pada 14 Juli 2019)
- Chanmee, T., Ontong, P., Konno, K., Itano, N. 2014. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers*, 6(3), hal. 1670–1690.
(<https://doi.org/10.3390/cancers6031670> diakses pada 12 Juni 2019)

- Dumitru, C. A., Bankfalvi, A., Gu, X., Eberhardt, W. E., Zeidler, R., Lang, S., & Brandau, S. 2013. Neutrophils activate tumoral CORTACTIN to enhance progression of oropharynx carcinoma. *Frontiersin*, 33(4), hal 1–12. (<https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00033> diakses pada 6 Desember 2019)
- Dumitru, C. A., Bankfalvi, A., Gu, X., Zeidler, R., Brandau, S., & Lang, S. 2013. AHNAK and Inflammatory Markers Predict Poor Survival in Laryngeal Carcinoma. 8(2). (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056420> diakses pada 6 Desember 2019)
- Eberle, F. C., Mani, H., and Jaffe, E. S. 2009. Histopathology of Hodgkin's lymphoma. *Cancer Journal*, 15(2), 129–137. (<https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31819e31cf> diakses pada 23 Juni 2019)
- Eichenauer, D. A., Aleman, B. M. P., André, M., Federico, M., Hutchings, M., Illidge, T., ... Ladetto, M. 2018. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29(May), iv19–iv29. (<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080> diakses pada 24 Juni 2019)
- Elmore, S. A. 2006. Histopathology of the Lymph Nodes. *Toxicologic Pathology*, 34(5), hal. 425–454. (<https://doi.org/10.1080/01926230600964722> diakses pada 14 Juli 2019)
- Faramarz Naeim, P. Nagesh Rao, Sophie X. Song, Ryan T. Phan. 2018. Atlas of Hematopathology: Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics, and Molecular Approaches, Second Edition. *Chapter 57- Classical Hodgkin Lymphoma*, Academic Press (<https://doi.org/10.1016/C2015-0-05997-4> diakses pada 20 Juni 2019)
- Feller, C., Ott, G., Möller, P., Rosenwald, A., Stein, H. 2018. *The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group (GHSg) Short title: Histopathologic variants in NLPHL*. 122(26), hal. 4246–4253. (<https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-515825> diakses pada 23 Juni 2019)
- Galdiero, M. R., Marone, G., & Mantovani, A. 2017. Cancer Inflammation and Cytokines. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 1–18. (<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028662> diakses pada 10 Desember 2019)

- Gandhi, M. K. 2006. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 4(1), 77–89.
(<https://doi.org/10.1586/14787210.4.1.77> diakses pada 23 Juni 2019)
- Hall, J. E., and Guyton, A. C. 2014. Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. In *Elsevier, Singapore*. hal.186-187
(<https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5452-8.00020-2> diakses pada 15 Juli 2019)
- Hansen, K. C., D'Alessandro, A., Clement, C. C., and Santambrogio, L. 2015. Lymph formation, composition and circulation: A proteomics perspective. *International Immunology*, 27(5), hal. 219–227.
(<https://doi.org/10.1093/intimm/dxv012> diakses pada 15 Juli 2019)
- Hansmann, M. L., Hartmann, S., and Küppers, R. 2010. Hodgkin lymphoma. *The Lymphoid Neoplasms 3ed*, 85(2), hal. 587–607.
(<https://doi.org/10.1201/b13424> diakses pada 23 Juni 2019)
- Harris, J. A., Jain, S., Ren, Q., Zarineh, A., Liu, C., Ibrahim, S. 2012. CD163 versus CD68 in tumor associated macrophages of classical hodgkin lymphoma. *Diagnostic Pathology*, 7(1), hal. 1–6. (<https://doi.org/10.1186/1746-1596-7-12> diakses pada 27 Juni 2019)
- Hirz, T., Matera, E., Chettab, K., & Jordheim, L. P. (2017). *Neutrophils protect lymphoma cells against cytotoxic and targeted therapies through CD11b / ICAM-1 binding*. 8(42), 72818–72834.
- Hsi, E. D. 2008. Biologic features of Hodgkin lymphoma and the development of biologic prognostic factors in Hodgkin lymphoma: Tumor and microenvironment. *Informa UK*, 49(9), hal, 1668–1680
(<https://doi.org/10.1080/10428190802163339> diakses pada 5 Desember 2019)
- Huh, J. 2012. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *The Korean Journal of Hematology*, 47(2), hal. 92.
(<https://doi.org/10.5045/kjh.2012.47.2.92> diakses pada 15 Juli 2019)
- Jiang, T., Cheng, X., Jia, Y. 2016. Prognostic value of tumor-associated macrophages in classic Hodgkin's lymphoma: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9(6), hal. 10784–10792.

- Kamper, P., Bendix, K., Hamilton-dutoit, S., Honoré, B., Nyengaard, J. R., Amore, F., & Wørzner, I. 2011. Original Articles Tumor-infiltrating macrophages correlate with adverse prognosis and Epstein- Barr virus status in classical Hodgkin ' s lymphoma. *Haematologica* 96(2), hal. 269–276. (<https://doi.org/10.3324/haematol.2010.031542> diakses pada 9 Desember 2019)
- Kim, J., and Bae, J.-S. 2016. Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment. *Mediators of Inflammation*, 2016, hal. 1–11. (<https://doi.org/10.1155/2016/6058147> diakses pada 26 Juni 2019)
- Kim, S.-W., Roh, J., and Park, C.-S. 2016. Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 50(6), hal. 411–418. (<https://doi.org/10.4132/jptm.2016.08.08> diakses pada 27 Juni 2019)
- Klimm, B., Eich, H. T., Haverkamp, H., Lohri, A., Koch, P., Boissevain, F., Engert, A. 2007. Poorer outcome of elderly patients treated with extended-field radiotherapy compared with involved-field radiotherapy after chemotherapy for Hodgkin ' s lymphoma : an analysis from the German Hodgkin Study Group. *Annals of Oncology* 18(2), hal. 357–363. (<https://doi.org/10.1093/annonc/mdl379> diakses pada 12 Desember 2019)
- Koh, Y. W., Park, C., Yoon, D. H., Suh, C., & Huh, J. 2014. CD163 Expression Was Associated with Angiogenesis and Shortened Survival in Patients with Uniformly Treated Classical Hodgkin Lymphoma. *Plos One* 9(1), hal. 1–8. (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087066> diakses pada 11 Desember 2019)
- Küppers, R. 2009. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nature Reviews Cancer*, 9(1), hal.15–27. (<https://doi.org/10.1038/nrc2542> diakses pada 24 Juni 2019)
- Küppers, R., Engert, A., Hansmann, M. 2012. Review series Hodgkin lymphoma. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(10), 3439–3447. (<https://doi.org/10.1172/JCI61245>.Previous diakses pada 24 Juni 2019)
- Kusminsky, G., Abriata, G., Forman, D., Sierra, M. S. 2016. Hodgkin lymphoma burden in Central and South America. *Cancer Epidemiology*, 44, hal. 158–167. (<https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.016> diakses pada 23 Juni 2019)

- Lau, S. K., Chu, P. G., and Weiss, L. M. 2008. Cd163. *American Journal of Clinical Pathology*, 122(5), hal. 794–801. (<https://doi.org/10.1309/qhd6yfn81kqxuuh6> diakses pada 27 Juni 2019)
- Macmillan Cancer Support. 2014. *What is Hodgkin Lymphoma?* Retrieved from (<http://www.macmillan.org.uk/information-and-support/lymphoma/lymphoma-hodgkin/understanding-cancer/what-is-hodgkin-lymphoma.html> diakses pada 23 Juni 2019)
- Marcheselli, R., Bari, A., Tadmor, T., Marcheselli, L., Cox, M. C., Pozzi, S., Sacchi, S. 2017. Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study involving 990 patients. *Hematological Oncology*, 35(4), hal. 561–566. (<https://doi.org/10.1002/hon.2359> diakses pada 12 Juni 2019)
- Mathas, S., Hartmann, S., and Küppers, R. 2016. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. *Seminars in Hematology*, 53(3), hal. 139–147. (<https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.05.007> diakses pada 12 Juni 2019)
- McDuffie, H. H., Pahwa, P., Karunanayake, C. P., Spinelli, J. J., Dosman, J. A. 2009. Clustering of cancer among families of cases with Hodgkin Lymphoma (HL), Multiple Myeloma (MM), non-Hodgkin's Lymphoma (NHL), Soft Tissue Sarcoma (STS) and control subjects. *BMC Cancer*, 9, hal. 1–9. (<https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-70> diakses pada 23 Juni 2019)
- Medeiros, and Greiner. 1995. Hodgkin's Disease. *Cancer Journal*, 75(1), hal. 357–369. (<https://doi.org/10.1002/1097-0142> diakses pada 14 Juli 2019)
- Moccia, A. A., Donaldson, J., Chhanabhai, M., Hoskins, P. J., Klasa, R. J., Savage, K. J., Sehn, L. H. 2012. International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 30(27). (<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0910> diakses pada 12 Desember 2019)

- Mohammedzaki, L. B., & Hasan, K. M. (2019). Clinicopathological, immunohistochemical characteristic and the outcome of Hodgkin lymphoma patients in Erbil city , Iraq. *Iraqi Journal Hematology* 8(1), hal. 14–20. (<https://doi.org/10.4103/ijh.ijh> diakses pada 7 Desember 2019)
- Nccn Guidelines. 2012. NCCN guideline Hodgkin lymphoma. *NCCN Guidelines™*, 122(10), hal. 3439–3447. (<https://doi.org/10.1172/JCI61245>.Previous diakses pada 10 Juni 2019)
- Paul, T. R. 2016. Hodgkin lymphoma: A clinicopathological and immunophenotypic study. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 37(1), hal. 59–65. (<https://doi.org/10.4103/0971-5851.177038> diakses pada 11 Desember 2019)
- Pham, L. V., Pogue, E., and Ford, R. J. 2018. The Role of Macrophage/B-Cell Interactions in the Pathophysiology of B-Cell Lymphomas. *Frontiers in Oncology*, 8(May). (<https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00147> diakses pada 26 Juni 2019)
- Powell, D. R., and Huttenlocher, A. 2016. Series: Neutrophils in Action Neutrophils in the Tumor Microenvironment. *Trends in Immunology*, 37(1), hal. 41–52. (<https://doi.org/10.1016/j.it.2015.11.008> diakses pada 26 Juni 2019)
- Proctor, S. J., Rueffer, J. U., Angus, B., Breuer, K., Flechtner, H., Jarrett, R., Tirelli, U. 2002. Hodgkin ' s disease in the elderly : current status and future directions. *Annals of Oncology*, 13(1), hal. 133–137. (<https://doi.org/10.1093/annonc/mdf627> diakses pada 7 Desember 2019)
- Rigoli, L., & Inferrera, C. 2002. Prognostic Value of Intratumoral Neutrophils in Advanced Gastric Carcinoma in a High-Risk Area in Northern Italy. *The United States and Canadian Academy of Pathology*, 15(8), hal. 831–837. (<https://doi.org/10.1097/01.MP.0000020391.98998.6B> diakses pada 13 Desember 2019)
- Salati, M., Cesaretti, M., Macchia, M., El Mistiri, M., Federico, M. 2014. Epidemiological overview of Hodgkin lymphoma across the Mediterranean basin. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 6(1), hal.1–10. (<https://doi.org/10.4084/MJHID.2014.048> diakses pada 14 Juli)

- Shanbhag, S., and Ambinder, R. F. (2018). Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(2), hal.116–132.
(<https://doi.org/10.3322/caac.21438> diakses pada 24 Juni 2019)
- Shen, M., Hu, P., Donskov, F., Wang, G., & Du, J. 2014. Tumor-Associated Neutrophils as a New Prognostic Factor in Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*, 9(6), hal. 1–10.
(<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098259> diakses pada 13 Desember 2019)
- Sherwood, L. 2013. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. EGC: Jakarta
- Snell, R. S. 2012. Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem. EGC: Jakarta
- Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein Reiner Siebert, R. A., Michele Ghielmini, Gilles A. Salles, Andrew D. Zelenetz, and E. S. J., Vardiman, J. W., Stein, H., Stein, H., Swerdlow, S. H., Jaffe, E. S. 2016. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(3), hal. 2375–2390.
(<https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>. diakses pada 23 Juni 2019)
- Swierczak, A., Mouchemore, K. A., Hamilton, J. A., Anderson, R. L. 2015. Neutrophils: important contributors to tumor progression and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, 34(4), hal. 735–751.
(<https://doi.org/10.1007/s10555-015-9594-9> diakses pada 12 Juni 2019)
- Teras, L. R., DeSantis, C. E., Cerhan, J. R., Morton, L. M., Jemal, A., Flowers, C. R. 2016. US Lymphoid Malignancy Statistics by World Health Organization subtypes. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(6), hal. 443–459.
(<https://doi.org/10.3322/caac.21357> diakses pada 14 Juli 2019)
- Trapani, J. A., Darcy, P. K. 2017. Immunotherapy of cancer. *Australian Family Physician*, 46(4), hal.194–198.
- Wash, B. L. 2018. *Hodgkin Lymphoma*. hal.1–12.
(<https://emedicine.medscape.com/article/201886-overview#a4> diakses pada 23 Juni 2019)

- Weber, A., Söllscher, C. 2002. Ueber Reaktionsverhältnisse aromatischer Chorkohlenstoffe. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 16(1), hal. 882–885.
(<https://doi.org/10.1002/cber.188301601200> diakses pada 27 Juni 2019)
- Yoon, D. H., Koh, Y. W., Kang, H. J., Kim, S., Park, C., Lee, S., Huh, J. 2011. CD68 and CD163 as prognostic factors for Korean patients with Hodgkin lymphoma. *European Journal of Haematology*, 88(5), hal. 292–305.
(<https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01731.x> diakses pada 15 Desember 2019)
- Zou, J.-M., Qin, J., Li, Y.-C., Wang, Y., Li, D., Shu, Y., Feng, Z.-H. 2017. IL-35 induces N2 phenotype of neutrophils to promote tumor growth. *Oncotarget*, 8(20), hal.33501–33514.
(<https://doi.org/10.18632/oncotarget.16819> diakses pada 26 Juni 2019)