

**HUBUNGAN KEPADATAN SEL PLASMA DENGAN
KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI
PADA *DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA***

Skripsi

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



Oleh:

Nyimas Chodijah

04011281722142

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN KEPADATAN SEL PLASMA DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI PADA *DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA*

Oleh:

Nyimas Chodijah
04011281722142

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran

Palembang, Januari 2021
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

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

Pembimbing II

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

Penguji I

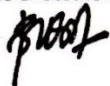
dr. Nursanti Aprivani, Sp.PA., MARS
NIP. 196504011998032001

Penguji II

Dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
NIP. 19870521201221002

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes
NIP. 197207172008012007



LEMBAR PERNYATAAN

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

1. 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.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. 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 dikemudian 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, Januari 2021
Yang membuat pernyataan




(Nyimas Chodijah)

Mengetahui,

Pembimbing I


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

Pembimbing II


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

ABSTRAK

HUBUNGAN KEPADATAN SEL PLASMA DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI PADA *DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA*

Nyimas Chodijah, Januari 2021. 68 halaman.

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: *Diffuse Large B Cell Lymphoma* (DLBCL) adalah kelompok keganasan heterogen yang berasal dari transformasi sel B dari *germinal center*. Jenis limfoma non-Hodgkin ini paling umum dan mewakili sekitar 30-40% dari semua kasus. Lingkungan mikro tumor pada limfoma sel B berperan penting dalam regulasi kelangsungan hidup dan proliferasi sel tumor. Sel plasma berada dalam infiltrasi tumor memiliki peran penting membentuk respon imun antitumor, bahkan dalam jumlah yang rendah, sel ini dapat menghasilkan sejumlah besar sitokin dan antibodi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kepadatan sel plasma dengan karakteristik klinikohistopatologi pada DLBCL.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode cross-sectional. Sampel penelitian ini yaitu blok parafin pasien DLBCL di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Dari 50 kasus DLBCL selama periode 2018-2020, dipilih 32 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Identifikasi sel plasma dilakukan dengan melihat morfologinya pada slaid HE. Analisis statistik menggunakan uji *chi-square*, dianggap berhubungan bila $p < 0,05$.

Hasil: Sebaran kasus DLBCL lebih banyak pada kelompok usia < 60 tahun (56,3%), jenis kelamin laki-laki (68,8%), lokasi tumor di ektranodal (56,3%), varian terbanyak adalah centroblastik (78,1%), serta subtype non-GCB (78,1%). Tidak ditemukan hubungan bermakna antara kepadatan sel plasma dengan usia, jenis kelamin, lokasi tumor, varian dan subtype.

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan bermakna antara kepadatan sel plasma dengan karakteristik klinikohistopatologi pada DLBCL.


Kata Kunci: DLBCL, Sel Plasma, Klinikohistopatologi, Lingkungan Mikro Tumor.

Pembimbing I



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

Pembimbing II



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

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA CELL DENSITY AND CLINICALOHISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF *DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA*

Nyimas Chodijah, January 2021. 68 pages.

Medical Faculty of Sriwijaya University

Background: *Diffuse Large B Cell Lymphoma* (DLBCL) is a malignancy derived from malignant transformation of B cells from the germinal center. This type of non-Hodgkin's lymphoma is the most common and represents about 30-40% of all cases. The tumor microenvironment of B-cell lymphoma plays an important role in the regulation of tumor cell survival and proliferation. Plasma cells in the tumor microenvironment have an important role in formation the anti-tumor immune response, even in low numbers, these cells can produce large amounts of cytokines and antibodies. The purpose of this study was to determine the relationship between plasma cell density and clinicalohistopathological characteristics of DLBCL patients.


Method: A cross-sectional study was conducted. The samples of this study were paraffin blocks of DLBCL patients referred to Anatomic Pathology Departement Faculty of Medicine Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. From 50 cases during the 2018-2020 period, 32 samples were selected. Plasma cells were morphologically identified on HE slides. Statistikal analysis was performed using the *chi-square* test with significant consideration if $p < 0,05$.

Result: The distribution of DLBCL cases found more in the age group < 60 years (56,3%), male gender (68,8%), extranodal tumor location (56,3%). Centroblastic variants were higher (78,1%) than others, and the non-GCB subtype (78,1%) was higher than the GCB. There was no significant relationship between plasma cell density and age, sex, tumor location, variant and subtype.

Conclusion: There is no significant relationship between plasma cell density and the clinicalohistopathological characteristics of DLBCL.

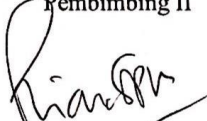
Keywords: DLBCL, Plasma Cells, Clinicalohistopathology, Tumor Microenvironment.

Pembimbing I



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

Pembimbing II



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

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT karena berkat, rahmat, dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Hubungan Kepadatan Sel Plasma dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma*” 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 skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, pengarahan, dan bantuan dari berbagai pihak. Penulis mengucapkan terimakasih kepada

1. Allah SWT yang telah memberi nikmat kesehatan dan kelancaran dalam semua aspek kehidupan saya, khususnya dalam penyusunan skripsi ini.
2. Keluarga saya yang meliputi Ayah, Ibu dan Adik Ary yang telah memberikan dukungan moral maupun materi, serta kasih sayang dan perhatian untuk saya.
3. dr. Krisna Murti, Sp.PA(K)., M. Biotech. Stud., Ph.D dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed yang telah membimbing saya dalam penyusunan skripsi ini.
4. dr. Nursanti Apriyani, Sp.PA., MARS dan dr. Rachmat Hidayat, M.Sc sebagai penguji yang telah memberikan kritik, saran, masukan, dan ilmu kepada saya dalam penyusunan skripsi ini.
5. dr. Neti dan sahabat-sahabat saya, Anisa, Erma, Dita, Amalia, Karina, Indah Novira, Nurul dan teman-teman lainnya 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, 04 Januari 2021

Nyimas Chodijah
04011281722142

DAFTAR SINGKATAN

LH	: Limfoma Hodgkin
LNH	: Limfoma Non Hodgkin
DLBCL	: <i>Diffuse Large B Cell Lymphoma</i>
GC	: <i>Germinal Center</i>
GCB	: <i>Germinal Center B-like</i>
Non-GCB/ABC	: <i>Non-Germinal Center B-cell</i> atau <i>Activated-B-cell like</i>
ADCC	: <i>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa B cell</i>
BCL2	: <i>B-Cell lymphoma 2</i>
BCL6	: <i>B-Cell lymphoma 6</i>
EZH2	: <i>Enhancer of Zeste Homolog 2</i>
B2M	: <i>β2 mikroglobulin</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
CTL	: <i>cytotoxic T lymphocyte</i>
MUM1	: <i>Multiple Myeloma Oncogen</i>
Hh	: <i>Hedgehog ligands</i>
IL12	: <i>Interleukin 12</i>
IL-13	: <i>Interleukin 13</i>
IFN γ	: <i>Interferon Gamma</i>
MHC I	: <i>Major Histocompatibility Complex I</i>

MHC II	: <i>Major Histocompatibility Complex II</i>
HRS	: Hodgkin and Reed-Sternberg
Fc γ R	: <i>Fc Gamma Receptor</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
TAM	: <i>Tumor Activated Macrophage</i>
PD-L1	: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PD-L2	: <i>Programmed Death-Ligand 2</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr Virus</i>
HE	: Hematoxylin-Eosin

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I 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
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Klinis	4
1.4.3 Manfaat Sosial	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5

2.1 Sistem Limfatik.....	5
2.2 Sel Limfosit B	9
2.2.1 Perkembangan Sel Limfosit B	9
2.3 Limfoma non-Hodgkin (LNH)	10
2.3.1 Faktor Risiko	12
2.3.2 Diagnosis	12
2.3.3 Prognosis	13
2.4 Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL).....	14
2.4.1 Definisi	14
2.4.2 Epidemiologi.....	14
2.4.3 Etiologi	15
2.4.4 Gambaran Klinis.....	15
2.4.5 Morfologi.....	16
2.4.6 Patogenesis	19
2.4.7 Imunofenotipe.....	24
2.4.8 Subtipe Molekuler	25
2.4.9 Prognosis	26
2.5 Lingkungan Mikro Tumor	28
2.5.1 Komposisi Lingkungan Mikro Tumor.....	29
2.5.2 Sinyal Bertahan Hidup dan Proliferasi pada Lingkungan Mikro Tumor	31
2.5.3 Mekanisme Penghindaran Kekebalan Tubuh pada Lingkungan Mikro Tumor	33
2.6 Sel Plasma.....	35
2.7 Kerangka Teori	40

2.8 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.....	44
3.3.4 Kriteria Eksklusi	44
3.4 Cara Pengambilan Sampel.....	44
3.5 Variabel Penelitian.....	44
3.5.1 Variabel Dependent	44
3.5.2 Variabel Independent.....	44
3.6 Definisi Operasional	45
3.7 Cara Pengumpulan Data	46
3.8 Pembacaan Hasil Interpretasi.....	46
3.9 Cara Pengolahan Data dan Analisis Data	47
3.10 Kerangka Operasional / Alur Penelitian	48
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	49
4.1 Hasil Penelitian	49
4.2 Pembahasan	55
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	58
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	59
5.1 Kesimpulan	59
5.2 Saran	59

DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN.....	68
BIODATA	88

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sistem Stadium Ann-Arbor.....	13
Tabel 2. Distribusi Stadium dan Kelangsungan Hidup Relatif 5 Tahun LNH Menurut Stage saat Diagnosis untuk Semua Ras dan Kedua Jenis Kelamin.....	14
Tabel 3. Sistem Penilaian Indeks Prognostik Internasional	27
Tabel 4. Distribusi Stadium dan Kelangsungan Hidup Relatif 5 Tahun DLBCL Menurut Stage saat Diagnosis untuk Semua Ras dan Kedua Jenis Kelamin.....	28
Tabel 5. Distribusi Frekuensi Karakteristik Klinikohistopatologi pada DLBCL .	50
Tabel 6. Distribusi Kepadatan Sel Plasma.....	52
Tabel 7. Hubungan Kepadatan Sel Plasma dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada DLBCL	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Aliran limfe pada tubuh manusia.	6
Gambar 2. Perkembangan Sel B.	10
Gambar 3. Morfologi DLBCL.	17
Gambar 4. DLBCL sub tipe Centroblastik.	18
Gambar 5. DLBCL sub tipe Imunoblastik.	18
Gambar 6. DLBCL sub tipe Anaplastik.	19
Gambar 7. Patogenesis DLBCL dan Germinal Center	20
Gambar 8. Representasi dari jalur GCB yang terpengaruh selama limfomagenesis di DLBCL.	22
Gambar 9. Representasi dari jalur ABC yang terpengaruh selama limfomagenesis di DLBCL.	23
Gambar 10. Algoritma Hans	26
Gambar 11. Komposisi lingkungan mikro limfoma sel B.	31
Gambar 12. Sinyal bertahan hidup dan proliferasi dari lingkungan mikro tumor.333	
Gambar 13. Interaksi dengan lingkungan mikro yang memediasi pelarian kekebalan tubuh.	34
Gambar 14. Karakteristik sel plasma yang dipulas dengan HE.	36
Gambar 15. Peran antitumor dari sel B yang menginfiltrasi tumor dan antibodi yang diproduksi secara intratumoural.	38
Gambar 16. Peran protumor dari sel B yang menginfiltrasi tumor dan antibodi yang diproduksi secara intratumoural.	39
Gambar 17. Sel plasma pada lingkungan mikro tumor jaringan DLBCL	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Analisis SPSS.....	68
Lampiran 2. <i>Master Table</i>	75
Lampiran 3. Sertifikat Etik.....	76
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian.....	77
Lampiran 5. Surat Selesai Penelitian	78
Lampiran 6. <i>Draft</i> Publikasi Artikel Penelitian	79
Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan Kesamaan/Kemiripan Naskah	87

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Limfoma adalah kelompok tumor ganas heterogen dari sistem hematopoietik dan ditandai dengan proliferasi sel limfoid dewasa yang menyimpang (Storck, K., 2019). Limfoma dimulai dalam sel-sel sistem getah bening. Bagian dari sistem kekebalan tubuh yang membantu tubuh melawan infeksi dan penyakit adalah sistem getah bening. Saat ini, *World Health Organisation* (WHO) mengklasifikasikan berbagai sub tipe limfoma berdasarkan pada morfologi sel tumor, imunofenotipe dan perubahan genetik. Dasar untuk menentukan sub tipe adalah sel asal yang diidentifikasi berdasarkan penampilan mikroskopis dan fenotip sel tumor. Dua kelompok utama didefinisikan sebagai limfoma sel B, dan limfoma sel T, serta sel *Natural Killer* (Mulder et al., 2019).

Dua jenis utama limfoma adalah limfoma Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin (LNH). Limfoma non-Hodgkin menyumbang sekitar 90% dari semua limfoma dan sisanya 10% disebut sebagai limfoma Hodgkin (Shankland, 2012). Sebagian besar kasus LNH melibatkan situs nodal dan ektranodal. LNH memiliki kecenderungan untuk menyebar ke lokasi ektranodal. Hampir 25% kasus LNH muncul di lokasi ektranodal. Sub tipe LNH yang paling umum sejauh ini di negara maju dan merupakan neoplasma ganas limfosit B adalah *Diffuse Large B Cell Lymphoma* yakni sekitar 30%-40% dari semua limfoma di seluruh dunia. Sementara, insidensi sub tipe limfoma folikel sekitar 20% dan sub tipe LNH lainnya memiliki frekuensi kurang dari 10% (Singh et al., 2020).

Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) adalah kelompok keganasan heterogen yang berasal dari transformasi maligna sel B dari *Germinal Center*. Tanda khasnya adalah massa yang tumbuh dengan cepat yang melibatkan daerah kelenjar getah bening atau struktur limfoid (misalnya, amandel, timus, limpa) (Hoda & Patel, 2018). Secara molekuler, berdasarkan pola ekspresi gen yang menunjukkan berbagai tahap diferensiasi sel B, DLBCL diklasifikasikan menjadi

dua yaitu GCB (*Germinal Center B-like*) dan non-GCB/ABC (*Non-Germinal Center B-cell*) atau *Activated-B-like* DLBCL). Kedua subtype berbeda ini yang dapat mempengaruhi kelangsungan hidup pasien (Snak et al., 2018).

Data epidemiologi global tentang DLBCL terbatas, tetapi perkiraan kejadiannya adalah 7 per 100.000 di AS. Di Slovenia, kejadian tahunan limfoma non-Hodgkin adalah 374 pada tahun 2013, sekitar 36% dari kasus LNH ini diyakini adalah DLBCL. Meskipun paling sering diamati pada pasien yang lebih tua, DLBCL juga dapat mempengaruhi semua kelompok usia, termasuk anak-anak (Horvat et al., 2018). Menurut Badan *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) tahun 2017, angka kasus baru DLBCL adalah 5,6 per 100.000 pria dan wanita per tahun. Sedangkan, tingkat kematiannya adalah 1,8 per 100.000 pria dan wanita per tahun. Angka ini disesuaikan dengan usia berdasarkan kasus dan kematian pada tahun 2013-2017.

Bukti penelitian terbaru mengindikasikan pentingnya peran lingkungan mikro tumor untuk perkembangan tumor dan pembentukan fokus tumor di tempat yang baru. Lingkungan mikro tumor adalah lingkungan seluler dan molekuler tempat tumor itu ada dan berinteraksi secara terus-menerus (Fowler et al., 2016). Lingkungan mikro tumor ini berperan besar dalam menstimulasi aktivasi stroma di jaringan sekitar tumor, termasuk untuk mendukung pertumbuhan tumor, sebagai respons terhadap pengobatan, imunomodulasi, dan juga mendukung metastasis jauh (Haryono, S. J., 2018).

Pada limfoma sel B, lingkungan mikro tumor ini menarik untuk dibahas karena memainkan beberapa peran penting dalam regulasi kelangsungan hidup dan proliferasi sel tumor, seperti mendorong sel tumor terhindar dari serangan sel-sel yang mendukung kekebalan tubuh serta pengembangan resistensi pengobatan (Fowler et al., 2016). Lingkungan mikro tumor pada sel kanker berperan mengatur respon inflamasi sel imun dan stroma yang menopang kelangsungan hidup dan pertumbuhan sel tumor (Mulder et al., 2019). Pada lingkungan mikro tumor kanker, terdapat perubahan yang meliputi perbedaan kemampuan untuk seleksi mutasi patogenik, perubahan toleransi terhadap mediator inflamasi, dan perbedaan respon stres seluler (Haryono, S. J., 2018).

Data terbaru menunjukkan bahwa sel B dan sel plasma yang terletak di tumor atau kelenjar getah bening dapat memiliki peran penting dalam membentuk respon imun antitumor (Sharonov et al., 2020). Sel-sel plasma berada dalam infiltrasi tumor, bahkan dalam jumlah yang rendah, sel-sel ini dapat menghasilkan sejumlah besar sitokin dan antibodi (Dang et al., 2014). Antibodi ini dapat meningkatkan imunitas antitumor dengan mendorong *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC) dan fagositosis serta aktivasi komplemen dan peningkatan presentasi antigen oleh sel dendritik (Carmi et al., 2015)

Penelitian yang menggambarkan hubungan kepadatan sel plasma dengan karakteristik klinikohistopatologi pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma* di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sampai saat ini belum pernah dilakukan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kepadatan sel plasma serta mengetahui hubungannya dengan karakteristik klinikohistopatologi pada jaringan tumor DLBCL. Hal ini mungkin saja dapat menjadi penanda prognostik dan membantu para klinisi untuk kepentingan terapi yang berpotensi berguna bagi pasien DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang di masa akan datang. Penelitian ini juga diharapkan dapat bermanfaat dan menjadi dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan kepadatan sel plasma dengan karakteristik klinikohistopatologi pada jaringan tumor DLBCL di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kepadatan sel plasma dengan karakteristik klinikohistopatologi pada jaringan tumor DLBCL di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kepadatan sel plasma pada jaringan tumor DLBCL di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui distribusi karakteristik klinikohistopatologi meliputi usia, jenis kelamin, lokasi tumor, varian dan subtype DLBCL di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi di bidang kedokteran dan selanjutnya dapat menjadi data awal pada penelitian-penelitian mengenai kepadatan sel plasma pada jaringan tumor DLBCL.

1.4.2 Manfaat Klinis

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

1.4.3 Manfaat Sosial

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan kepada semua pihak yang memerlukan misalnya pemerintah/departemen kesehatan tentang kepadatan sel plasma pada jaringan tumor DLBCL di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sehingga dapat digunakan sebagai dasar kebijakan penanganan DLBCL di masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson, J. R., Armitage, J. O., & Weisenburger, D. D. (1998). Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Annals of Oncology*, 9(7):717-20. (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 28 Desember 2020)
- Basso, K., dan Dalla-Favera, R. (2015). Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nature Reviews Immunology*, 15(3), 172–184. (<https://www.nature.com> diakses pada tanggal 22 Agustus 2020)
- Boy, S., van Heerden, M., Pool, R., Willem, P., & Slavik, T. (2015). Plasmablastic lymphoma versus diffuse large B cell lymphoma with plasmablastic differentiation: proposal for a novel diagnostic scoring system. *Journal of Hematopathology*, 8: 3-11. (<https://link.springer.com> diakses pada tanggal 29 Desember 2020)
- Carmi, Y., Spitzer, M. H., Linde, I. L., Burt, B. M., Prestwood, T. R., Perlman, N., Davidson, M. G., Kenkel, J. A., Segal, E., Pusapati, G. V., Bhattacharya, N., & Engleman, E. G. (2015). Allogeneic IgG combined with dendritic cell stimuli induce antitumour T-cell immunity. *Nature*, 521(7550):99-104 (<https://www.nature.com> diakses pada tanggal 24 Agustus 2020)
- Chan, A. L. C., dan Chan, J. K. C. (2017). *Chapter 23 Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. Elsevier: Philadelphia
- Cioroianu, A. I., Stinga, P. I., Sticlaru, L., Cioplea, M. D., Nichita, L., Popp, C., & Staniceanu, F. (2019). Tumor Microenvironment in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Role and Prognosis. In *Analytical Cellular Pathology*. (<https://www.hindawi.com> diakses pada tanggal 18 Agustus 2020)
- Coutinho, R., Clear, A. J., Owen, A., Wilson, A., Matthews, J., Lee, A., Alvarez, R., Da Silva, M. G., Cabeçadas, J., Calaminici, M., & Gribben, J. G. (2013). Poor concordance among nine immunohistochemistry classifiers of cell-of-origin for diffuse large b-cell lymphoma: Implications for therapeutic strategies. *Clinical Cancer Research*, 19(24):6686-95 (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 18 Agustus 2020)
- Dang, V. D., Hilgenberg, E., Ries, S., Shen, P., & Fillatreau, S. (2014). From the regulatory functions of B cells to the identification of cytokine-producing plasma cell subsets. In *Current Opinion in Immunology*, 28:77-83. (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 24 Agustus 2020)

- De Silva, N. S., & Klein, U. (2015). Dynamics of B cells in germinal centres. *Nature Reviews Immunology*, 15: 137–148 (<https://www.nature.com> diakses pada tanggal 31 Agustus 2020)
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2013). *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. No. 11 [Internet]*. Lyon, France: IARC. ([https:// www.publications.iarc.fr](https://www.publications.iarc.fr) diakses pada tanggal 30 Desember 2020)
- Fowler, N. H., Cheah, C. Y., Gascoyne, R. D., Gribben, J., Neelapu, S. S., Ghia, P., Bollard, C., Ansell, S., Curran, M., Wilson, W. H., O'Brien, S., Grant, C., Little, R., Zenz, T., Nastoupil, L. J., & Dunleavy, K. (2016). Role of the tumor microenvironment in mature B-cell lymphoid malignancies. In *Haematologica*. 101(5):531-40. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 27 Agustus 2020)
- Gong, Q. X., Lu, T. X., Liu, C., Wang, Z., Liang, J. H., Xu, W., Li, J. Y., Zhang, Z. H., & Chen, Q. (2015). Prevalence and clinicopathologic features of CD30-positive de novo diffuse large B-cell lymphoma in Chinese patients: A retrospective study of 232 cases. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 8(12):15825-35. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 24 Desember 2020)
- Gouveia, G. R., Siqueira, S. A. C., & Pereira, J. (2012). Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 34(6): 447–451. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 27 Desember 2020)
- Guyton and Hall. (2014). Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. In *Elsevier, Singapore*. (<https://www.elsevier.com> diakses pada tanggal 4 Agustus 2020)
- Hatem, J., & Bogusz, A. M. (2016). An Unusual Case of Extranodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma Infiltrating Skeletal Muscle: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Pathology*. (<https://www.hindawi.com> diakses pada tanggal 27 Desember 2020)
- Hedström, G., Hagberg, O., Jerkeman, M., & Enblad, G. (2015). The impact of age on survival of diffuse large B-cell lymphoma-a population-based study. *Acta Oncologica*, 54(6), 916–923. ([https:// www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) diakses pada tanggal 28 Desember 2020)
- Hirakawa, S., Detmar, M., & Karaman, S. (2014). Lymphatics in nanophysiology.

In *Advanced Drug Delivery Reviews*. 74: 12-8
(<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 16 Agustus 2020)

Hoda, S. A., & Patel, A. (2018). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. *American Journal of Clinical Pathology*. (<https://www.elsevier.com> diakses pada tanggal 24 Agustus 2020)

Hoffman, R., Benz, E. J., Silberstein, L. E., Heslop, H. E., Weitz, J. I., Anastasi, J., Salama, M. E., & Abutalib, S. (2017). Hematology: Basic Principles and Practice. In *Hematology: Basic Principles and Practice*. (<https://www.elsevier.com> diakses pada tanggal 28 Agustus 2020)

Horvat, M., Zadnik, V., Šetina, T. J., Boltežar, L., Goličnik, J. P., Novaković, S., & Novaković, B. J. (2018). Diffuse large B-cell lymphoma: 10 years' real-world clinical experience with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Oncology Letters*, 15(3): 3602–3609. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 26 Agustus 2020)

Jamali, M. (2010). Ioachim's lymph node pathology, 4th edition. *Journal of Clinical Pathology*. 63:284 (<https://jcp.bmj.com> diakses pada tanggal 26 Agustus 2020)

Kim, M., Suh, C., KIM, J., & Hong, J. Y. (2017). Difference of Clinical Parameters between GCB and Non-GCB Subtype DLBCL. *Blood*, 130(1): 5231. (<https://ashpublications.org> diakses pada tanggal 30 Desember 2020)

Lebien, T. W., & Tedder, T. F. (2008). B lymphocytes: How they develop and function. *Blood*, 112(5):1570-80. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 24 Agustus 2020)

Liao, S., & von der Weid, P. Y. (2015). Lymphatic system: An active pathway for immune protection. In *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 38: 83-9. (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 14 Agustus 2020)

Lowry, L., & Linch, D. (2013). Non-Hodgkin's lymphoma. *Medicine (United Kingdom)*, 41(5), 282–289. (<https://www.medicinejournal.co.uk> diakses pada tanggal 10 Agustus 2020)

Martelli, Maurizio, Ferreri, A. J. M., Agostinelli, C., Di Rocco, A., Pfreundschuh, M., & Pileri, S. A. (2013). Diffuse Large B-Cell Lymphoma. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 87(2):146-71. (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 17 Agustus 2020)

- Martin, R. J., Fanaroff, A. A., Walsh, M. C., Hoath, S. B., & Narendran, V. (2020). Fanaroff and Martin's Neonatal–Perinatal Medicine 11th Edition. In *Fanaroff and Martin's Neonatal–Perinatal Medicine*. (<https://www.elsevier.com> diakses pada tanggal 18 September 2020)
- Minges Wols, H. A. (2015). Plasma Cells. In *eLS*. (<https://www.onelibrarywiley.com> diakses pada tanggal 24 Agustus 2020)
- Morton, L. M., Hartge, P., Holford, T. R., Holly, E. A., Chiu, B. C. H., Vincis, P., Siagnaro, E., Willett, E. V., Franceschi, S., La Vecchia, C., Hughes, A. M., Cozen, W., Davis, S., Severson, R. K., Bernstein, L., Mayne, S. T., Dee, F. R., Cerhan, J. R., & Zheng, T. (2005). Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: A pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 14(4):925-33. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 26 Desember 2020)
- Mulder, T. A., Wahlin, B. E., Österborg, A., & Palma, M. (2019). Targeting the immune microenvironment in lymphomas of B-cell origin: From biology to clinical application. In *Cancers*, 11(7): 915. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 24 Agustus 2020)
- Nurwidya, F., Takahashi, F., Baskoro, H., Hidayat, M., Yunus, F., & Takahashi, K. (2014). Strategies for an effective tobacco harm reduction policy in Indonesia. *Epidemiology and Health*. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 28 Desember 2020)
- Perry, A. M., Diebold, J., Nathwani, B. N., MacLennan, K. A., Müller-Hermelink, H. K., Bast, M., Boilesen, E., Armitage, J. O., & Weisenburger, D. D. (2016). Non-hodgkin lymphoma in the developing world: Review of 4539 cases from the international Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*, 101(10):1244-1250. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 25 Desember 2020)
- Rossetti, R. A. M., Lorenzi, N. P. C., Yokochi, K., De Faria Rosa, M. B. S., Benevides, L., Margarido, P. F. R., Baracat, E. C., Carvalho, J. P., Villa, L. L., & Lepique, A. P. (2018). B lymphocytes can be activated to act as antigen presenting cells to promote antitumor responses. *PLoS ONE*. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 24 Agustus 2020)
- Sautès-Fridman, C., Petitprez, F., Calderaro, J., & Fridman, W. H. (2019). Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy. In *Nature Reviews Cancer*, 19: 307–325 (<https://www.nature.com> diakses pada tanggal 24 Agustus 2020)

- Scott, D. W., & Gascoyne, R. D. (2014). The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nature Reviews Cancer*, *14*(8), 517–534. (<https://www.nature.com> diakses pada tanggal 20 Agustus 2020)
- Shankland, K. R., Armitage, J. O., & Hancock, B. W. (2012). Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*, *380*(9844), 848–857. (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 22 Agustus 2020)
- Sharonov, G. V., Serebrovskaya, E. O., Yuzhakova, D. V., Britanova, O. V., & Chudakov, D. M. (2020). B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment. In *Nature Reviews Immunology*. *20*(5):294-307. (<https://www.nature.com> diakses pada tanggal 5 Agustus 2020)
- Shi, Y., Han, Y., Yang, J., Liu, P., He, X., Zhang, C., Zhou, S., Zhou, L., Qin, Y., Song, Y., Liu, Y., Wang, S., Jin, J., Gui, L., & Sun, Y. (2019). Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China. *Chinese Journal of Cancer Research*, *31*(1), 152–161. (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 19 September 2020)
- Shia, A. K. H., Gan, G. G., Jairaman, S., & Peh, S. C. (2005). High frequency of germinal centre derivation in diffuse large B cell lymphoma from Asian patients. *Journal of Clinical Pathology*. *58*(9):962-7 (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 20 Desember 2020)
- Shiozawa, E., Yamochi-Onizuka, T., Takimoto, M., & Ota, H. (2007). The GCB subtype of diffuse large B-cell lymphoma is less frequent in Asian countries. *Leukemia Research*. *31*(11): 1579-83. (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 21 Desember 2020)
- Silverthorn, D. U. (2013). Physiology for the 21st century: A sourcebook of laboratory activities in physiology. In *American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education*. (<https://www.journals.physiology.org> diakses pada tanggal 31 Agustus 2020)
- Singh, R., Shaik, S., Negi, B., Rajguru, J., Patil, P., Parihar, A., & Sharma, U. (2020). Non-Hodgkin's lymphoma: A review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. *9*(4): 1834–1840. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 31 Agustus 2020)
- Slack, G. W., & Hsi, E. D. (2018). Diffuse Aggressive B-Cell Lymphomas. In

Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology. (<https://www.sciencedirect.com> diakses pada tanggal 29 Agustus 2020)

- Snak, Y., Indrawati, Widayati, K., Arfian, N., & Anggorowati, N. (2018). Molecular subtypes, apoptosis and proliferation status in Indonesian diffuse large B-cell lymphoma cases. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 19(1): 185–191. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 16 Agustus 2020)
- Snell, R. (2012). Clinical Anatomy by Regions. In *Clinical Anatomy by Regions, Ninth Edition*.
- Storck, K., Brandstetter, M., Keller, U., & Knopf, A. (2019). Clinical presentation and characteristics of lymphoma in the head and neck region. *Head and Face Medicine*. 15(1):1 (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 31 Agustus 2020)
- Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., Thiele, J., & Vardiman, J. . (2017). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. (<https://publications.iarc.fr> diakses pada tanggal 8 Agustus 2020)
- Teras, L. R., DeSantis, C. E., Cerhan, J. R., Morton, L. M., Jemal, A., & Flowers, C. R. (2016). 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, ;66(6):443-459. (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 22 Agustus 2020)
- Thapa, P., & Farber, D. L. (2019). The Role of the Thymus in the Immune Response. In *Thoracic surgery clinics*. 29(2):123-131. (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 12 Agustus 2020)
- Varga, I., Babala, J., & Kachlik, D. (2018). Anatomic variations of the spleen: current state of terminology, classification, and embryological background. In *Surgical and Radiologic Anatomy*, 40:21-29 (<https://link.springer.com> diakses pada tanggal 12 Agustus 2020)
- Verma, R., & Kumar, L. (2020). Plasma Cells in the Melanoma Tumor Microenvironment—Mechanistic Roles for IgA. *Frontiers in Immunology*, 11: 979. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 31 Desember 2020)

- Visser, L. (2019). Plasma cells in classical Hodgkin lymphoma: a new player in the microenvironment? In *British Journal of Haematology*, 184(2): 119–120. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 31 Desember 2020)
- WHO. (2014). Country profiles on implementation of WHO Framework Convention on Tobacco Control in WHO South-East Asia Region. In *International Review of National Competitiveness*. (<https://apps.who.int> diakses pada tanggal 27 Desember 2020)
- Willard-Mack, C. L. (2006). Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes, *Toxicologic Pathology*, 34(5): 409-24. (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 19 Agustus 2020)
- Yao, S., Li, J., Yao, Z., Xu, Y., Chu, J., Zhang, J., Jin, S., Huang, Y., Zhang, J., Ma, J., Zhao, Y., Yang, S., & Liu, Y. (2017). Extranodal involvement in young patients with diffuse large B-cell lymphoma: Distribution, prognostic value and treatment options. *Chinese Journal of Cancer Research*, 29(1), 57–65. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 19 September 2020)
- Yao, Z., Deng, L., Xu-Monette, Z. Y., Manyam, G. C., Jain, P., Tzankov, A., Visco, C., Bhagat, G., Wang, J., Dybkaer, K., Tam, W., Hsi, E. D., Van Krieken, J. H., Ponzoni, M., Ferreri, A. J. M., Møller, M. B., Winter, J. N., Piris, M. A., Fayad, L., ... Young, K. H. (2018). Concordant bone marrow involvement of diffuse large B-cell lymphoma represents a distinct clinical and biological entity in the era of immunotherapy. *Leukemia*, 32(2):353-363. (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 18 September 2020)
- Yaqo, R. T., Hughson, M. D., Sulayvani, F. K., & Al-Allawi, N. A. (2011). Malignant lymphoma in northern Iraq: A retrospective analysis of 270 cases according to the World Health Organization classification. *Indian Journal of Cancer*, 48(4):446-51. (<https://www.indianjcancer.com> diakses pada tanggal 31 Desember 2020)
- Yeong, J., Lim, J. C. T., Lee, B., Li, H., Chia, N., Ong, C. C. H., Lye, W. K., Putti, T. C., Dent, R., Lim, E., Thike, A. A., Tan, P. H., & Iqbal, J. (2018). High densities of tumor-associated plasma cells predict improved prognosis in triple negative breast cancer. *Frontiers in Immunology*. (<https://www.frontiersin.org> diakses pada tanggal 31 Desember 2020)
- Zhou, Z., Sehn, L. H., Rademaker, A. W., Gordon, L. I., LaCasce, A. S., Crosby-Thompson, A., Vanderplas, A., Zelenetz, A. D., Abel, G. A., Rodriguez, M. A., Nademanee, A., Kaminski, M. S., Czuczman, M. S., Millenson, M., Niland,

J., Gascoyne, R. D., Connors, J. M., Friedberg, J. W., & Winter, J. N. (2014). An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 123(6):837-42. (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> diakses pada tanggal 27 Agustus 2020)