

# Status Anemia Tidak Berhubungan dengan Subtipe *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*

Angga Febriyanto<sup>1</sup>, Krisna Murti<sup>2</sup>, Soilia Fertilita<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Histologi Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

krisna.arinafril@unsri.ac.id

## Abstrak

*Diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) merupakan neoplasma sel-B sedang atau besar yang pola pertumbuhannya secara difus dengan inti besar. Sekitar 30-40 % kasus limfoma merupakan DLBCL. Berdasarkan fitur molekuler dan *cell of origin* (COO), DLBCL dibagi menjadi subtipe *germinal center B-cell* (GCB) dan *activated B-cell* (ABC) / *non-germinal center B-cell* (non-GCB). Anemia menjadi salah satu kondisi klinis yang sering menyertai limfoma. Anemia pada limfoma dikaitkan dengan prognostik yang lebih buruk. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan subtipe molekuler DLBCL dengan anemia. Penelitian ini adalah jenis penelitian *cross-sectional*, dengan sampel adalah semua pasien yang terdiagnosis DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2017-2021 sesuai kriteria yang ditentukan. Data Hb yang diambil adalah hasil pemeriksaan Hb paling awal pasien sebelum dilakukan biopsi. Dari 93 sampel, kasus DLBCL tinggi pada kelompok usia <60 tahun (64,5%), jenis kelamin laki-laki (58,1%), lokasi ektranodal (72%), varian sentroblastik (75,3%), dan subtipe non-GCB (75,3%). Anemia terjadi pada 76,3% kasus. Derajat *mild* (69%) memiliki proporsi yang paling tinggi. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara subtipe molekuler DLBCL baik dengan status anemia ( $p= 0,97$ ) maupun dengan derajat anemia ( $p= 0,97$ ). Berdasarkan hasil penelitian, tidak terdapat hubungan yang bermakna subtipe molekuler DLBCL dengan status anemia dan derajat anemia.

**Kata Kunci:** DLBCL, Subtipe Molekuler, GCB, Non-GCB, Anemia.

## Abstract

**No Correlation of Anemia Status with Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma.** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a moderate to large B-cell neoplasm with a diffuse growth pattern with a large nucleus. About 30-40% of lymphoma cases are DLBCL. Based on molecular and cell of origin (COO) features, DLBCL is divided into germinal center B-cell (GCB) and activated B-cell (ABC) / non-germinal center B-cell (non-GCB) subtypes. Anemia is one of the clinical conditions that often accompanies lymphoma. Anemia in lymphoma is associated with a worse prognostic. The purpose of this study was to determine the relationship between DLBCL molecular subtypes and anemia. This study is a cross-sectional study, with samples of all patients diagnosed with DLBCL at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang in 2017-2021 according to the specified criteria. The Hb data taken is the result of the patient's earliest Hb examination before the biopsy is performed. Of the 93 samples, high DLBCL cases were in the age group <60 years (64.5%), male sex (58.1%), extranodal location (72%), centroblastic variant (75.3%), and subtype non-GCB (75.3%). Anemia occurred in 76.3% of cases. The mild grade (69%) has the highest proportion. There was no significant relationship between DLBCL molecular subtypes with either anemia status ( $p= 0.97$ ) or grade of anemia ( $p= 0.97$ ). Based on the results of the study, there was no significant relationship between DLBCL molecular subtypes and anemia status and grade of anemia.

**Keywords:** DLBCL, Molecular Subtype, GCB, Non-GCB, Anemia.

## 1. Pendahuluan

Limfoma merupakan kelompok heterogen neoplasma ganas limfosit, yang bisa melibatkan jaringan limfa, sumsum tulang dan situs ektranodal.<sup>1</sup> Limfoma diklasifikasikan menjadi *Hodgkin lymphoma* (HL) dan *non-Hodgkin lymphoma* (NHL).<sup>2</sup> Tipe paling banyak NHL adalah DLBCL dengan sekitar 30%-40% kasus baru limfoma maligna.<sup>3</sup>

*Diffuse large B-cell lymphoma* merupakan suatu neoplasma sel limfoid B sedang atau besar yang intinya berukuran sama atau lebih besar dari makrofag normal, atau lebih dari dua kali ukuran limfosit normal, dengan pola pertumbuhan diffuse.<sup>4</sup> Dengan melihat *cell of origin* (COO) dan fitur molekular, DLBCL dibagi menjadi subtype *germinal center B-cell* (GCB) dan *activated B-cell (ABC) / non-germinal center B-cell* (Non-GCB).<sup>5</sup>

Anemia ditemukan sebagai salah satu kondisi klinis yang menyertai pasien limfoma. Anemia merupakan suatu kondisi dimana konsentrasi hemoglobin (Hb) lebih rendah dari batas normal sehingga tidak cukup untuk mensuplai kebutuhan fisiologis individu.<sup>6</sup> Pasien NHL dengan Hb berada dibawah normal dikaitkan erat dengan prognostik yang lebih buruk.<sup>7</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Tahira Yasmeen *et all.* pada pasien limfoma didapatkan hasil yaitu angka kejadian DLBCL sebesar 134 (32,8%) kasus dengan frekuensi terjadinya anemia sebesar 40.3%.<sup>2</sup>

Penelitian terkait anemia pada pasien DLBCL masih sangat terbatas di Indonesia sehingga perlu dikaji lebih lanjut. Oleh karena itu penulis tertarik untuk melakukan penelitian terkait hal tersebut, terkhusus untuk mengetahui kondisi anemia yang terjadi pada pasien DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dan apakah ada hubungan dengan subtype molekular DLBCL.

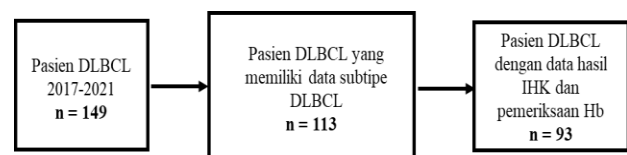
## 2. Metode

Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan desain *cross-sectional* dengan pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling*. Data penelitian berupa semua kasus DLBCL yang terdiagnosis di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2017-2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini yaitu semua pasien yang terdiagnosis secara histopatologik sebagai DLBCL di KSM Patologi Anatomi, data pasien memiliki hasil pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan subtype molekular DLBCL, dan data pasien memiliki hasil pemeriksaan Hb sebelum biopsi/operasi tumor.

Pengambilan data dilakukan di Bagian Patologi Anatomi, kemudian data disaring sesuai kriteria yang ada dan dilanjutkan pengambilan data Hb pasien sesuai data pasien yang ada. Hb yang diambil adalah Hb paling awal pemeriksaan sebelum tanggal dilakukan biopsi/operasi. Analisis data menggunakan analisis univariat dan bivariat (*chi-square* dan *kolmogorov-smirnov* menggunakan *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) versi 25/64 bit edition.<sup>8</sup>

## 3. Hasil

Populasi yang didapatkan pada penelitian ini sebanyak 149. Dari 149 data pasien tersebut, hanya 93 data pasien yang layak menjadi sampel penelitian yaitu mempunyai data hasil IHK dan pemeriksaan Hb (gambar 1).



Gambar 1. Seleksi subjek penelitian

Subjek penelitian ini memiliki median usia 55 tahun (5 - 80 tahun). Kelompok usia terbanyak yaitu kelompok usia <60 tahun (60; 64,5%). Laki-laki lebih banyak dibandingkan dari pasien perempuan (54; 58,1%). Tumor lebih banyak ditemukan pada lokasi ektranodal (67; 72 %). Varian sentroblastik menjadi varian yang paling banyak ditemui (70; 75,3 %). Terdapat 7 subjek (7,5%) tanpa keterangan terkait varian. Subtipe molekuler DLBCL yang paling dominan pada penelitian ini adalah non-GCB (70; 75,3 %; tabel 1).

**Tabel 1. Distribusi Karakteristik Klinikohistopatologi DLBCL**

Karakteristik klinikohistopatologi	N	%
<b>Usia</b>		
< 60 tahun	60	64,5
≥ 60 tahun	33	35,5
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki- laki	54	58,1
Perempuan	39	41,9
<b>Lokasi tumor</b>		
Nodal	26	28
Ekstranodal	67	72
<b>Varian</b>		
Sentroblastik	70	75,3
Imunoblastik	15	16,1
Anaplastik	1	1,1
Tidak ada data	7	7,5
<b>Subtipe molekular</b>		
GCB	23	24,7
Non-GCB	70	75,3
<b>Status Anemia</b>		
Anemia	71	76,3
Tidak Anemia	22	23,7
<b>Derajat Anemia</b>		
<i>Mild</i>	49	69
<i>Moderate</i>	15	21,1
<i>Severe</i>	4	5,7
<i>Life-threatening</i>	3	4,2

Subjek penelitian yang mengalami anemia sebanyak 71 pasien (76,3 %) dan sisanya yang

tidak mengalami anemia sebanyak 22 pasien (23,7 %; tabel 1).

Anemia dengan derajat *mild* ditemukan pada 49 pasien (69 %) yang merupakan derajat dari anemia yang paling banyak di temukan (tabel 1). Sementara itu derajat anemia *moderate* ditemukan pada 15 pasien (21,1 %), derajat *severe* dan *live-treathening* masing-masing 4 pasien (5,7%) dan 3 pasien (4,2 %).

Kondisi anemia dialami oleh pasien DLBCL subtipe non-GCB (77,1 %) hampir sama banyaknya dengan subtype GCB (73,9%). Uji *chi-square* digunakan pada analisis hubungan subtipe molekular DLBCL dengan status anemia didapatkan nilai *p value* yaitu 0,97 (tabel 2) yang artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara keduanya.

**Tabel 2 Hubungan Subtipe Molekular DLBCL dengan Status Anemia**

Subtipe Molekular (n)	Status anemia		<i>p</i> *	<i>OR</i>
	Anemia n (%)	Tidak Anemia n (%)		
GCB (23)	17 (73,9)	5 (26,1)	0,97	1,91
Non-GCB (70)	54 (77,1)	16 (22,9)		

Anemia dengan derajat *mild* menjadi yang paling banyak ditemui baik pada subtipe GCB dengan 58,8% maupun subtipe non-GCB dengan 72,2%. Didapatkan nilai *Sig.* yaitu 0,97 yang artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara keduanya (tabel 3).

**Tabel 3 Hubungan subtipe molekular DLBCL dengan derajat anemia**

Subtipe molekular (n)	Derajat anemia				<i>p</i> *
	<i>Mild</i> n (%)	<i>Moderate</i> n (%)	<i>Severe</i> n (%)	<i>Life-threatening</i> n (%)	
GCB (17)	10 (58,8)	4 (23,5)	2 (11,8)	1 (5,9)	0,97
Non-GCB (54)	39 (72,2)	11 (20,4)	2 (3,7)	2 (3,7)	

#### 4. Pembahasan

Usia merupakan faktor penting dalam prognosis DLBCL. Pembagian kelompok usia pada penelitian ini berdasarkan pembagian kelompok usia yang digunakan pada *International Prognostic Index* (IPI).<sup>9</sup> Hasil penelitian menunjukkan bahwa DLBCL lebih tinggi pada kelompok usia <60 tahun (64,5%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Maeshima *et al.* pada tahun 2013 di Jepang, dengan hasilnya yaitu kelompok usia dengan insidensi DLBCL terbanyak adalah kelompok usia <60 tahun (65%).<sup>10</sup> Hasil penelitian ini yang menunjukkan prevalensi DLBCL lebih banyak pada usia muda kemungkinan dikarenakan oleh faktor lain seperti gaya hidup, faktor lingkungan (polutan), faktor pekerjaan (paparan bahan kimia, pestisida) seperti bertani juga dapat meningkatkan risiko terjadinya limfoma.<sup>11-14</sup>

Pasien DLBCL dengan jenis kelamin laki-laki didapatkan lebih banyak (58,1 %). Hasil tersebut juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hedstrom *et al.*<sup>15</sup> Kadar estrogen pada laki-laki lebih rendah dibanding perempuan. Jika dikaitkan dengan neoplasia, estrogen memiliki peran dalam penghambatan NF- $\kappa$ B. Hiperaktivasi dari NF- $\kappa$ B inilah yang dapat memicu keganasan sel B. NF- $\kappa$ B juga berperan mengatur transkripsi dari IRF-4, yang sering terlibat dalam diferensiasi sel B dan sel T.<sup>16</sup> Pada laki-laki juga erat dikaitkan dengan kebiasaan merokok.<sup>14</sup>

Lokasi tumor dengan keterlibatan ektranodal menjadi lokasi yang paling banyak terjadi dalam penelitian ini (75,3 %). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Tarius *et al.* yaitu 70 % tumor dengan lokasi ektranodal.<sup>17</sup> Lokasi tumor sering dikaitkan dengan skor IPI yang berhubungan dengan prognosis pasien. Kasus limfoma dengan keterlibatan ektranodal memiliki prognosis yang lebih buruk.<sup>18</sup> Tingginya keterlibatan ektranodal pada

penelitian ini, jika dikaitkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dwianingsih *et al.* di Yogyakarta, menyatakan bahwa kebanyakan kasus limfoma biasanya baru terdiagnosis ketika sudah menunjukkan gejala yang memengaruhi aktivitas mereka dan kemungkinan limfoma yang ada sudah meluas bukan hanya pada kelenjar getah bening saja. Hal ini dikarenakan masih rendahnya pengetahuan dan kecurigaan klinis masyarakat terkait limfoma dikarenakan limfoma bukan merupakan penyakit yang umum terjadi.<sup>14</sup> Hal yang sama kemungkinan terjadi pada pasien-pasien di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang selain juga karena rumah sakit ini merupakan rumah sakit rujukan terakhir di wilayah Sumatera Selatan, sehingga pasien yang berkunjung kemungkinan sudah dalam kondisi yang lebih berat.

Varian DLBCL paling banyak yaitu varian sentroblastik yaitu pada 75,3 % kasus. Kondisi ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Gong *et al.* yang hasilnya yaitu proporsi varian sentroblastik ditemukan cukup tinggi (71,4 %).<sup>19</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Mahardiani *et al.* didapatkan hasil bahwa varian sentroblastik lebih tinggi pada usia <60 tahun dan secara statistik terdapat hubungan yang signifikan antara usia dan varian sentroblastik. Perbedaan faktor fisiologis kedua kelompok usia kemungkinan dapat memengaruhi kondisi tersebut.<sup>20</sup>

Diagnosis DLBCL subtipe non-GCB cukup tinggi yaitu 3,04 kali lebih banyak dibanding subtipe GCB. Kondisi tersebut sebanding dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Shi *et al.* menunjukkan bahwa diagnosis non-GCB DLBCL (70,5%), jauh lebih tinggi dibanding GCB DLBCL (27,8%).<sup>21</sup> Hasil tersebut juga sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Hong *et al.* pada tahun 2014 di Korea, dengan temuan diagnosis non-GCB DLBCL yaitu sebanyak 110 kasus sementara untuk GCB DLBCL yaitu ditemukan 71 kasus.<sup>22</sup> Di negara-negara asia menunjukkan kasus non-GCB DLBCL lebih tinggi dibanding kasus GCB

DLBCL, berbanding terbalik dengan negara-negara eropa, kasus GCB DLBCL lebih tinggi dibanding kasus non-GCB yang berkisar di angka 58% dan 3 dari 4 penelitian menyatakan kasus GCB DLBCL lebih tinggi dibanding non-GCB DLBCL.<sup>23</sup> Masih belum diketahui secara pasti penyebab perbedaan insidensi kedua subtype tersebut. Apakah mungkin ras/etnis dapat memengaruhi perbedaan insidensi tersebut, sehingga menyebabkan insidensi yang terjadi di Indonesia mengikuti ras kebanyakan orang asia.<sup>24</sup> Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan hipotesis ini.

Prevalensi pasien DLBCL dengan anemia (76,3%) lebih besar dibanding pasien DLBCL tanpa anemia (23,7%). Derajat anemia yang paling sering ditemui pada penelitian ini adalah derajat *mild* (69%). Penelitian tersebut bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan oleh Yasmeen *et al.* di *Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Centre* dari 2016 hingga 2017 dengan hasilnya yaitu prevalensi pasien DLBCL dengan anemia hanya sebesar 40,3%, lebih kecil dibanding pasien DLBCL tanpa anemia (59,7%) dan derajat anemia yang paling banyak yaitu derajat *moderate* (70,37%).<sup>2</sup>

Tingginya kasus anemia dan perbedaan kondisi derajat anemia pada penelitian ini kemungkinan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya berkaitan dengan tumor yang diderita. Hal ini mendukung teori yang menyatakan bahwa pada pasien DLBCL terjadi peningkatan sitokin-sitokin mediator inflamasi seperti TNF alpha, IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$  serta terjadi peningkatan ekspresi BMP6 pada jaringan tumor, yang mana hal tersebut dapat menurunkan kadar *ferroportin*, inhibisi produksi eritropoetin, dan peningkatan ekspresi hepsidin yang dapat membuat ketersediaan besi di sumsum tulang menurun yang berpengaruh pada inhibisi eritropoiesis sehingga kadar Hb menurun.<sup>2,25-27</sup> Penyakit komorbid pasien, gizi dan nutrisi yang kurang terjaga juga dapat memengaruhi peningkatan risiko terjadinya anemia. Namun, dalam penelitian ini tidak

tersedia informasi terkait penyakit komorbid serta kondisi pemenuhan gizi dan nutrisi pasien.<sup>28,29</sup>

Berdasarkan hasil analisis didapatkan bahwa prevalensi anemia pada kedua subtype lebih besar dibanding dengan yang tanpa anemia. Hasil uji statistik menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara subtype molekuler dengan status anemia ( $*p=0,97$ ). Kedua subtype sama-sama menghasilkan prevalensi anemia yang tinggi. Semua subtype DLBCL, menghasilkan sitokin mediator inflamasi terkhusus IL-6 sehingga sama-sama memengaruhi kadar Hb hingga menyebabkan anemia. Ekspresi IL-6 cenderung lebih tinggi pada subtype molekuler non-GCB sehingga kecenderungan untuk terjadi anemia pun lebih tinggi pada subtype molekuler non-GCB. Walaupun kadar IL-6 yang diekspresikan oleh kedua subtype molekuler DLBCL berbeda namun keduanya tetap sama-sama mampu memengaruhi kadar Hb dari pasien DLBCL yang berujung pada anemia.<sup>2,25-27</sup>

Pada analisis hubungan subtype molekuler DLBCL dengan derajat anemia didapatkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara keduanya ( $p*=0,97$ ). Baik dari subtype molekuler GCB maupun non-GCB sama-sama menunjukkan derajat yang bervariasi. Kedua subtype sama-sama dapat memengaruhi kondisi pasien menjadi anemia.

Berdasarkan data, derajat yang paling banyak pada subtype GCB maupun non-GCB adalah derajat *mild* dan dilanjutkan derajat *moderate*. Jika kembali merujuk pada literatur yang menyatakan bahwa kadar IL-6 pada kedua subtype berbeda. Pada subtype non-GCB kadarnya lebih tinggi dibanding subtype GCB, sehingga subtype non-GCB memiliki kecenderungan derajat anemia yang lebih berat dibanding subtype GCB.<sup>25</sup> Namun, dari hasil olah data yang didapat jika dilihat dari proporsi derajat *severe* dan *life-threatening* justru subtype GCB menunjukkan proporsi yang lebih tinggi dibanding subtype non-GCB. Hasil analisis yang

didapat kemungkinan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor lain seperti faktor usia, penyakit komorbid, nutrisi, dan penyakit lain yang menyertai.<sup>28,29</sup>

Pertambahan usia tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kadar Hb rata-rata.<sup>29</sup> Namun, erat kaitannya dengan adanya peningkatan multimorbiditas yang dapat meningkatkan risiko dan prevalensi terjadinya anemia. Dalam penelitian ini didapatkan bahwa proporsi pasien DLBCL dengan anemia kebanyakan berusia <60 tahun (62%) dan untuk kelompok usia tersebut tidak terlalu berbeda signifikan antara GCB dan non-GCB.

Proporsi pasien DLBCL dengan anemia lebih tinggi pada laki-laki (59,2%) dan untuk proporsi kelompok laki-laki antara GCB dan non-GCB tidak terlalu berbeda signifikan. Meskipun dalam penelitian ini yang terbanyak justru adalah laki-laki, namun jenis kelamin tetap menjadi salah satu faktor risiko terjadinya anemia. Jenis kelamin perempuan lebih cenderung mengalami anemia dibanding jenis kelamin laki-laki terutama karena faktor biologis yaitu berkurangnya zat besi saat menstruasi juga saat masa kehamilan.<sup>30</sup>

Pada pasien DLBCL dengan anemia, lokasi tumor ektranodal cukup tinggi pada penelitian ini (77,5%). Namun antara subtype GCB dan non-GCB, proporsi keterlibatan lokasi ektranodal tidak terlalu berbeda signifikan, 81,1% dan 79,6%. Keterlibatan ektranodal paling banyak adalah pada saluran cerna (53%). Salah satu penyebab utama anemia yang terjadi pada pasien dengan tumor colon adalah akibat perdarahan pada usus yang menyebabkan sejumlah darah dan menyebabkan berkurangnya kadar zat besi.<sup>31</sup>

Varian sentroblastik cukup tinggi pada pasien DLBCL dengan anemia (71,8%). Secara proporsi memiliki perbedaan yang cukup signifikan antara subtype GCB (58,3%) dan non-GCB (83,3%). Tidak ada literatur yang menyatakan bahwa varian memengaruhi hemoglobin secara langsung, namun varian

sentroblastik merupakan varian yang memiliki prognosis lebih baik dibanding varian yang lainnya.<sup>32</sup>

Pada penelitian ini tidak ada data terkait dengan stadium tumor. Penelitian yang dilakukan oleh Yasmeeen *et all.*, kejadian anemia pada setiap stadium tumor menunjukkan perbedaan yang signifikan, anemia lebih banyak terjadi pada stadium tumor yang lebih tinggi (stadium IV).<sup>2</sup> Pemenuhan gizi dan nutrisi memiliki peranan yang vital dalam kejadian anemia. Defisiensi besi menyebabkan keseimbangan besi menjadi negatif, yang mana terjadi penurunan simpanan besi yaitu penurunan kadar ferritin serum maupun penurunan penampilan besi dalam pemeriksaan sumsum tulang. Saat cadangan besi menurun, kemudian TIBC secara bertahap akan meningkat dan saturasi transferrin juga menurun yang akan mengakibatkan adanya gangguan sintesis Hb sehingga akan secara bertahap menurunkan kadar Hb dan Ht.<sup>29</sup> Beberapa penyakit komorbid juga sering dikaitkan dengan anemia seperti penyakit jantung.<sup>33</sup> Namun, dalam penelitian ini tidak tersedia informasi terkait penyakit komorbid serta kondisi pemenuhan gizi dan nutrisi pasien.

Berdasarkan analisis statistik hubungan subtype molekuler DLBCL dengan anemia (status anemia dan derajat anemia) menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan. Nilai *odd ratio* (OR = 1,19) pada subtype DLBCL dengan status anemia menyatakan bahwa subtype non-GCB 1,19 kali lebih beresiko mengalami anemia dibanding subtype GCB, dengan nilai *confidence interval* (CI) yaitu 0,4-3,52 yang artinya tidak bermakna. Jika ditinjau dari nilai *prevalence ratio* (PR=1,0) menunjukkan bahwa subtype molekuler DLBCL tidak dapat dijadikan sebagai faktor risiko kejadian anemia. Meskipun begitu, tidak bisa dinafikan bahwa prevalensi anemia pada pasien DLBCL cukup tinggi (76,3%).

Meskipun secara statistik tidak terdapat hubungan antara subtype molekuler DLBCL dan

anemia, namun tidak bisa dinafikan bahwa prevalensi anemia pada pasien DLBCL cukup tinggi (76,3%). Pada penelitian yang dilakukan oleh Daniel Winarto *et.all* diketahui bahwa waktu survival rerata pada kelompok pasien limfoma dengan Hb < 10 g/dl sebesar 255 hari, sedangkan untuk kelompok pasien limfoma dengan Hb ≥ 10 g/dl yaitu sebesar 850 hari. Hasil tersebut menunjukkan bahwa penurunan kadar Hb pada pasien limfoma erat kaitannya dengan prognostik yang lebih buruk.<sup>7</sup> Anemia juga dapat memberikan masalah lain pada pasien limfoma. Kebanyakan pasien yang mengalami limfoma ternyata telah mengalami anemia sebelum didiagnosis.<sup>26</sup> Perlunya penegakan diagnosis lebih awal anemia pada pasien limfoma agar bisa mencegah perburukan kondisi akibat adanya anemia yang menyertai limfoma. Dalam mendiagnosis suatu anemia tidaklah cukup hanya sebatas label anemia saja, namun harus sampai pada penyakit dasar yang menjadi penyebab anemia tersebut.<sup>34</sup> Untuk anemia pada pasien limfoma di Indonesia, tentunya bukan hal yang mudah untuk bisa melakukan diagnosis lebih awal, selain karena limfoma yang gejala umumnya tidak spesifik, ditambah lagi dengan masih rendahnya pengetahuan dan kesadaran masyarakat terkait anemia dan limfoma.<sup>14</sup> Sehingga diperlukan juga upaya-upaya baik dari pemerintah maupun fasilitas pelayanan kesehatan untuk mengenalkan lebih lanjut kepada masyarakat terkait hal tersebut.

## 5. Kesimpulan

Distribusi frekuensi karakteristik klinikohistopatologi DLBCL paling banyak ditemui pada kelompok usia <60 tahun (64,5 %), jenis kelamin laki-laki (58,1 %), lokasi tumor ektranodal (72 %), varian sentroblastik (75,3 %), subtype non-GCB DLBCL (75,3 %). Insidensi pasien DLBCL dengan anemia (76,3 %) lebih tinggi jika dibanding dengan DLBCL tanpa anemia (23,7 %). Distribusi derajat anemia pada DLBCL yang paling sering ditemui adalah

derajat *mild* (69 %). Secara statistik, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara subtype molekular DLBCL baik dengan status anemia ( $p = 0,97$ ) maupun dengan derajat anemia ( $p = 0,97$ ).

## Daftar Pustaka

1. Lewis WD, Lilly S, Jones K. Lymphoma: diagnosis and treatment. AFP. 2020;101(1):34–41.
2. Yasmeen T, Ali J, Khan K, Siddiqui N. Frequency and causes of anemia in lymphoma patients. Pak J Med Sci. 2019;35(1):61–5.
3. Matsumoto K, Fujisawa S, Ando T, Koyama M, Koyama S, Ishii Y, et al. Anemia associated with worse outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients: a single-center retrospective study. Turk J Hematol. 2018;133–46.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. special edition. IARC. Lyon; France: IARC; 2017. 2375–90 p.
5. Jamil A, Mukkamalla SKR. Lymphoma [Internet]. StatPearls. 2022. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809661>
6. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low and middle income countries. Ann N Y Acad Sci. 2019;15–31.
7. Winarto D, Made Renny A, Rena N, Losen Adnyana W, Gede Dharmayuda T, Suega K, Made Bakta I. Kadar hemoglobin awal sebagai faktor

- prognostik penderita limfoma non-hodgkin (LNH) yang menjalani kemoterapi. *UJIM*. 2018;2(2):38–43.
8. Dahlan MS. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan-seri evidence based medicine 1*. Jakarta: Salemba Medika; 2013.
  9. Sapkota S, Shaikh H. Non-hodgkin lymphoma [Internet]. StatPearls Publishing LLC; 2022 [cited 2022 Jun 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>
  10. Maeshima AM, Taniguchi H, Fukuhara S, Maruyama D, Kim S, Watanabe T, et al. Clinicopathological prognostic indicators in 107 patients with diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Cancer Sci*. 2013;104(7):952–7.
  11. Singh R, Shaik S, Negi B, Rajguru J, Patil P, Parihar A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. *J Fam Med Prim Care*. 2020;9(4):1834–40.
  12. Hwang J, Suh CH, Won Kim K, Kim HS, Armand P, Huang RY, et al. The incidence of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1785–97.
  13. Balatif R, Sukma AAM. Memahami kaitan gaya hidup dengan kanker: sebagai langkah awal pencegahan kanker. *SCRIPTA SCORE Sci Med J*. 2021;3(1):40–50.
  14. Dwianingsih E, Indrawati, Hardianti M, Malueka R, Iswar R, Sutapa S, et al. Histopathological features of lymphoma in yogyakarta, Indonesia. *APJCP*. 2016;17:4213–6.
  15. Hedstrom G, Hagberg O, Jerkeman M, Enblad G. The impact of age on survival of diffuse large B-cell lymphoma – a population-based study. *Acta Oncol (Madr)*. 2015;54(6):916–23.
  16. Kim HI, Lim H, Moon A. Sex differences in cancer: epidemiology, genetics and therapy. *Biomol Ther*. 2018;26(4):335–42.
  17. Tarius JM, Istiadi H, Miranti IP, Dini IRE. The correlation between cell of origin subtype with overall survival of diffuse large B-cell lymphoma patients in kardiadi general hospital semarang. *DMJ*. 2020;9(3):252–8.
  18. Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal diffuse large B cell lymphoma: molecular features, prognosis, and risk of central nervous system recurrence. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(8):38–57.
  19. Gong QX, Lu TX, Liu C, Wang Z, Liang JH, Xu W, et al. Prevalence and clinicopathologic features of CD30-positive de novo diffuse large B-cell lymphoma in Chinese patients: a retrospective study of 232 cases. *IJCEP*. 2015;8(12):15825–35.
  20. Mahardiani DH, Anggorowati N, Indrawati. Hubungan usia, jenis kelamin dan penyerbuan lokasi ektranodal dengan diffuse large B-Cell lymphoma varian sentroblastik dan imunoblastik di RSUP Sardjito tahun 2012-2014. Yogyakarta : UGM; 2015.
  21. Shi Y, Han Y, Yang J, Liu P, He X, Zhang C, et al. 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. *CJCR*. 2019;31(1):152–61.



22. Hong J, Woo HS, Kim H, Ahn HK, Sym SJ, Park J, et al. Anemia as a useful biomarker in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP immunochemotherapy. *Cancer Sci*. 2014;105(12):1569–75.
23. Shiozawa E, Yamochi-Onizuka T, Takimoto M, Ota H. The GCB subtype of diffuse large B-cell lymphoma is less frequent in Asian countries. *Leuk Res*. 2007;31(11):1579–83.
24. Winoto J, Sadhana U, Puspasari D, Amarwati S, Listiana DE, Istiadi H. Ekspresi CD30 pada pasien diffuse large B-cell lymphoma di RSUP Dr. Kariadi Semarang. *JKR*. 2020;6:19–29.
25. Hashwah H, Bertram K, Stirm K, Stelling A, Wu CT, Kasser S, et al. The IL-6 signaling complex is a critical driver, negative prognostic factor, and therapeutic target in diffuse large B-cell lymphoma. *EMBO*. 2019;11(10):10576–94.
26. Hardianti MS. Anemia in lymphoma patients in Indonesia: the prevalence and predictive factors. *APJCB*. 2021;6(4):235–41.
27. Vela D, Vela-Gaxha Z. Differential regulation of hepcidin in cancer and non-cancer tissues and its clinical implications. *EMM*. 2018;50(2):436–47.
28. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the elderly. *Hemasphere*. 2018;2(3):40–9.
29. Raisinghani N, Kumar S, Acharya S, Gadegone A, Pai V. Does aging have an impact on hemoglobin? Study in elderly population at rural teaching hospital. *Fam Med Prim Care Rev*. 2019;8(10):3345–9.
30. Sedlander E, Talegawkar S, Ganjoo R, Ladwa C, DiPietro L, Aluc A, et al. How gender norms affect anemia in select villages in rural Odisha, India: A qualitative study. *J Nutr*. 2021;86:159–65.
31. Väyrynen JP, Tuomisto A, Väyrynen SA, Klintrup K, Karhu T, Mäkelä J, et al. Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. *Sci Rep*. 2018;8(1):1126.
32. Nayak P, Desai D, Pandit S, Rai N. Centroblastic variant of diffuse large B-cell lymphoma: Case report and review of literature. *JOMFP*. 2013;17(2):261–5.
33. Hendrata C, Lefrandt RL. Anemia pada gagal jantung. *JBM*. 2013;2(3):133–9.
34. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata K M, Setiyonadi B, Syam Ari Fahrial, editors. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. VI. Vol. 2. Jakarta Pusat: Jakarta: Interna Publishing; 2017.