

**HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES*
DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI LIMFOMA
NON-HODGKIN SEL B DERAJAT TINGGI DI RSUP
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran



Oleh:

Niputu Ayu Oka Shinta

04011381419188

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2018

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES*
DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI LIMFOMA
NON-HODGKIN SEL B DERAJAT TINGGI DI RSUP
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Oleh:
Niputa Aya Oka Shinta
94011381419188

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran

Palembang, 15 Januari 2018

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

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

NIP. 196312101991032002

Pembimbing II

Dr. dr. Zen Hafy, S.Ag., M.Biomed

NIP. 197212291998031002

Penguji I

dr. Mezfri Unita, Sp.PA(K)

NIP. 194912241976022001

Penguji II

dr. Susilawati, M.Kes.

NIP. 198802192010122001

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes.

NIP. 197802272010122001

Mengesahui,
Wakil Dekan 1

Dr. dr. Radiyah 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 ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian penulis 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 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, Januari 2018
Yang membuat pernyataan,



Niputu Ayu Oka Shinta
NIM 04011381419188

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Niputu Ayu Oka Shinta
NIM : 04011381419188
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* DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI LIMFOMA NON-HODGKIN SEL B DERAJAT TINGGI DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

beserta perangkat 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, Januari 2018
Yang membuat pernyataan,



Niputu Ayu Oka Shinta
NIM 040113814191

**HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES*
DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI LIMFOMA
SEL B DERAJAT TINGGI DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**

(Niputu Ayu Oka Shinta, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 44 halaman)

ABSTRAK

Pendahuluan: Limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi adalah keganasan hematologi dengan keragaman klinis dan patologis yang berasal dari berbagai mekanisme transformasi limfoid. Agresivitas dari limfoma juga dapat diketahui dari tingginya indeks Ki 67 yakni sebesar >40%. Prognosis dari penyakit ini ditentukan oleh berbagai macam faktor. Beberapa bukti menunjukkan infiltrasi yang tinggi dari makrofag, terutama makrofag M2 atau *tumor associated macrophages* (TAMs) berkaitan dengan prognosis yang merugikan bagi pasien. Walaupun kepadatan makrofag dengan karakteristik klinikopatologi telah terbukti mempengaruhi prognosis limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi, sampai saat ini belum banyak penelitian yang menghubungkan antara dua faktor prognostik tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kepadatan tumor-associated macrophages dengan karakteristik klinikopatologi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Sebanyak 45 preparat blok paraffin yang didiagnosis sebagai limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi diamati menggunakan mikroskop. Jumlah infiltrasi TAMs merupakan nilai rerata dari total TAMs yang dihitung pada 5 area tumor dengan kepadatan tinggi. Nilai median dari rerata seluruh sampel digunakan sebagai titik cut-off untuk mengkategorikan TAMs menjadi kepadatan tinggi atau rendah. Data dianalisis menggunakan *chi-square test*.

Hasil: Sebagian besar pasien limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi adalah laki-laki (57.8%), berusia ≤ 60 tahun (73.3%), memiliki indeks Ki-67 derajat sangat tinggi (62.2%) dan subtype DLBCL (73.3%). Kepadatan TAMs tinggi secara signifikan ditemukan lebih banyak pada limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi dengan jenis kelamin laki-laki ($p=0.047$)

Kesimpulan: Distribusi kepadatan TAMs berbeda pada setiap karakteristik klinikopatologi. Terdapat hubungan yang signifikan antara kepadatan TAMs dengan jenis kelamin penderita limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi.

Kata Kunci: *Limfoma sel B derajat tinggi, Kepadatan makrofag, Karakteristik klinikopatologi, CD163, Ki-67.*

ASSOCIATION BETWEEN TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES AND CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF HIGH GRADE B CELL LYMPHOMA IN RSUP DR. MOH. HOESIN PALEMBANG

(Niputu Ayu Oka Shinta, Faculty of Medicine Sriwijaya University, 44 pages)

ABSTRACT

Introduction: High grade B cell lymphomas are clinically and pathologically diverse group of hematopoietic neoplasms derive from multiple different pathways of lymphoid transformation. The aggressiveness of lymphoma can be defined by the high index of Ki 67 (>40%). The prognosis of the disease influenced by many factors. Some evidences reveal that the high density of macrophages infiltration, especially M2 macrophages (TAMs) associated with poor prognosis. Even though the density of macrophages and clinicopathological characteristic are proven to have influence on the prognosis of high grade B cell lymphoma, there are not enough evidence discussed about these two prognostic factors. The aim of the study is to determine the association of between macrophage density and clinicopathological characteristic of high grade B cell lymphoma in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Method: A total 45 paraffin blocks diagnosed as high grade B cell lymphoma were observed under the microscope. The number of infiltrating TAMs was counted on a 5 high tumor density area then averaged. The median value of these average was set as a cut-off point to categorized TAMs density from each sample as low or high. The data analysed using chi-square test.

Result: The majority of high grade B-cell lymphoma patients are male (57.8%), younger than 60 years of age (73.3%), have a very high index of Ki-67 (62.2%), and DLBCL subtype (73.3%).

Conclusion: The distribution of TAMs are not equal in every clinicopathological feature. High density of TAMs is significantly associated with gender.

Keywords: *Lymphoma, high grade B cell lymphoma, Macrophage density, Clinicopathological features, CD163, Ki-67.*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang maha Esa karena penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Kepadatan Tumor-Associated Macrophages di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang”, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Krisna Murti, Sp.PA, M.Biotech., PhD. selaku dosen pembimbing I dan Dr. dr. Zen Hafy, S.Ag., M.Biomed. selaku dosen pembimbing II serta dr. Mezfi Unita, Sp.PA(K) dan dr. Susilawati, M.Kes. selaku penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan bimbingan, masukan, kritikan dan perbaikan terhadap penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan baik dalam hal isi maupun cara penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun sebagai masukan untuk perbaikan di masa mendatang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Palembang, Januari 2018

Penulis

For myself as a thoughtful reminder,
For blood of my blood; Mom – Ayu Yuliasti and my only sister Vika,
For the stoic and kindest of my being; Husnul,
For my always +4; Alia, Davin, Eadiva and Fidella,
For the real life entertainers Krisjefani and Alviana,

And
Gamma 2014

#grateful

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.3.1 Tujuan Umum.....	2
1.3.2 Tujuan Khusus.....	2
1.4 Hipotesis.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	3
1.5.1 Manfaat Teoritis/Akademis.....	3
1.5.2 Manfaat Praktis.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Anatomi dan Fisiologi Kelenjar Getah Bening.....	5
2.2 Histologi Kelenjar Getah Bening.....	6
2.3 Limfoma Non-Hodgkin Sel B Derajat Tinggi.....	7
2.3.1 <i>Burkitt's Lymphoma</i>	8
2.3.1.1 Patofisiologi.....	8
2.3.1.2 Morfologi.....	8
2.3.1.3 Imunofenotipe dan Genetik.....	9
2.3.1.4 Gambaran Klinis.....	9
2.3.2 <i>Diffuse Large B-cell Lymphoma</i>	10
2.3.2.1 Patofisiologi.....	10
2.3.2.2 Morfologi.....	11
2.3.2.3 Imunofenotipe dan Genetik.....	11
2.3.2.4 Gambaran Klinis.....	11
2.3.3 <i>Precursor B-lymphoblastic Lymphoma</i>	12
2.3.3.1 Patofisiologi.....	12
2.3.3.2 Morfologi.....	13
2.3.3.3 Imunofenotipe dan Genetik.....	13
2.3.3.4 Gambaran Klinis.....	13
2.3.4 <i>Borderline cases</i>	14

2.3.5 Karakteristik Klinikopatologi.....	14
2.3.5.1 Usia.....	14
2.3.5.2 Jenis Kelamin.....	15
2.3.5.3 Indeks Ki-67.....	15
2.4 <i>Tumor-Associated Macrophages</i> (TAMs).....	15
2.4.1 Morfologi Makrofag.....	16
2.4.2 Fenotip dan Polarisasi Makrofag.....	17
2.4.3 Makrofag M2 dan CD163.....	17
2.4.4 TAMs Pada Limfoma non-Hodgkin Sel B Derajat Tinggi.....	19
2.5 Kerangka Teori.....	20
BAB III METODE PENELITIAN.....	21
3.1 Jenis Penelitian.....	21
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	21
3.2.1 Waktu.....	21
3.2.2 Tempat.....	21
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	21
3.3.1 Populasi.....	21
3.3.2 Sampel.....	21
3.3.3 Cara Pengambilan Sampel Penelitian.....	22
3.3.4 Kriteria Inklusi.....	22
3.3.5 Kriteria Eksklusi.....	23
3.4 Variabel Penelitian.....	23
3.4.1 Variabel Terikat.....	23
3.4.2 Variabel Bebas.....	23
3.5 Definisi Operasional.....	24
3.6 Cara Pengumpulan Data dan Alur Penelitian.....	26
3.6.1 Persiapan Pulasan Imunohistokimia.....	26
3.6.2 Pulasan Imunohistokimia.....	26
3.6.3 Pengamatan dan Penghitungan Pulasan CD163.....	28
3.7 Rencana Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	28
3.8 Kerangka Operasional.....	31
BAB IV HASIL.....	32
4.1 Analisis Univariat.....	32
4.1.1 Distribusi Kepadatan TAMs	32
4.1.2 Distribusi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi berdasarkan usia.....	33
4.1.3 Distribusi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi berdasarkan jenis kelamin.....	33
4.1.4 Distribusi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi berdasarkan indeks Ki-67.....	34
4.1.5 Distribusi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi berdasarkan sub tipe histopatologi.....	34
4.2 Analisis Bivariat.....	35
4.2.1 Kepadatan TAMs berdasarkan usia	35
4.2.2 Kepadatan TAMs berdasarkan jenis kelamin	35
4.2.3 Kepadatan TAMs berdasarkan indeks Ki-67.....	36
4.2.4 Kepadatan TAMs berdasarkan sub tipe histopatologi.....	37

BAB V PEMBAHASAN.....	38
5.1 Analisis Univariat.....	38
5.1.1 Distribusi Kepadatan TAMs	38
5.1.2 Distribusi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi berdasarkan usia.....	39
5.1.3 Distribusi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi berdasarkan jenis kelamin.....	39
5.1.4 Distribusi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi berdasarkan indeks Ki-67.....	40
5.1.5 Distribusi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi berdasarkan sub tipe histopatologi.....	40
5.2 Analisis Bivariat.....	41
5.2.1 Kepadatan TAMs berdasarkan usia	41
5.2.2 Kepadatan TAMs berdasarkan jenis kelamin	41
5.2.3 Kepadatan TAMs berdasarkan indeks Ki-67.....	41
5.2.4 Kepadatan TAMs berdasarkan sub tipe histopatologi.....	42
5.3 Keterbatasan Penelitian.....	43
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	44
6.1 Kesimpulan.....	44
6.2 Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN.....	50
BIODATA PENULIS.....	70

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1	Klasifikasi Limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi.....	8
2	Definisi Operasional	24
3	Hubungan Kepadatan TAMs dengan Usia Penderita Limfoma Non-Hodgkin Sel B Agresif.....	29
4	Hubungan Kepadatan TAMs dengan Jenis Kelamin Penderita Limfoma Non-Hodgkin Sel B Agresif	29
5	Hubungan Kepadatan TAMs dengan Indeks Ki-67 Penderita Limfoma Non-Hodgkin sel B Agresif	29
6	Hubungan Kepadatan TAMs dengan sub tipe Penderita Limfoma Non-Hodgkin Sel B Agresif	30
7	Distribusi Kepadatan TAMs Penderita Limfoma Non-Hodgkin Sel B Derajat Tinggi	33
8	Distribusi Limfoma non-Hodgkin sel B Derajat Tinggi Berdasarkan Kategori Usia	33
9	Distribusi Limfoma non-Hodgkin sel B Derajat Tinggi Berdasarkan Kategori Jenis Kelamin	34
10	Distribusi Limfoma non-Hodgkin sel B Derajat Tinggi Berdasarkan Kategori Indeks Ki-67.....	34
11	Distribusi Limfoma non-Hodgkin sel B Derajat Tinggi Berdasarkan Kategori Sub tipe	35
12	Hubungan kepadatan TAM dengan usia penderita limfoma non-Hodgkin Sel B derajat tinggi Sub tipe	35
13	Hubungan kepadatan TAM dengan jenis kelamin penderita limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi	36
14	Hubungan kepadatan TAM dengan indeks Ki-67 penderita limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi	37
15	Hubungan kepadatan TAM dengan sub tipe histopatologi penderita limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1	Anatomi Kelenjar Getah Bening	5
2	Gambaran Histologis Kelenjar Getah Bening.....	6
3	<i>Burkitt's Lymphoma</i>	9
4	<i>Diffuse Large B-cell Lymphoma</i>	11
5	<i>Precursor B-lymphoblastic Lymphoma</i>	13
6	<i>Borderline Cases</i>	14
7	Makrofag.....	16
8	CD163 immunostaining.....	18
9	Sistem Sel Imun Adaptif dan Bawaan.....	19

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Data Penelitian.....	50
2	Lampiran Output SPSS.....	51
3	Sertifikat Persetujuan Etik.....	57
4	Surat Selesai Penelitian.....	58
5	Lembar Konsultasi Skripsi.....	59
6	Lembar Persetujuan Revisi Skripsi.....	60
7	Artikel.....	61

DAFTAR SINGKATAN

DLBCL	: Diffuse Large B-cell Lymphoma
BL	: <i>Burkitt's Lymphoma</i>
IPI	: <i>International Prognostic Index</i>
TME	: <i>Tumor Microenvironment</i>
TAMs	: <i>Tumor Associated Macrophages</i>
R-CHOP	: Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine dan prednisone
GEP	: <i>Gen Expression Profiling</i>
GC	: <i>Germinal Center</i>
ABC	: <i>Activated B-cell</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
TdT	: <i>Terminal Deoxynucleotidyl Transferase</i>
Th	: <i>T helper</i>
nTreg	: <i>Natural Regulatory T cells</i>
iTreg	: <i>Regulatory Fraction Cells</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-γ</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
MMP	: <i>Matriks MetaloproteinaPse</i>
PGE2	: Prostaglandin E2
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>
BCR	: <i>B-cell Receptor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Limfoma adalah sekelompok keganasan heterogen yang melibatkan kelenjar getah bening dan keterlibatan organ ekstranodal yang berasal dari sistem retikuloendotelial dan limfoid (Longo *et al.*, 2015). Dari pantauan *US National Cancer Institute* estimasi penderita non-Hodgkin limfoma pada tahun 2014 adalah sebesar 661.999 orang pada tahun 2014 di Amerika Serikat. Menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 didapatkan prevalensi penderita limfoma di Indonesia adalah sebesar 0.06% atau diperkirakan sebanyak 14.905 orang.

Berdasarkan tipe histologinya terdapat dua kelompok limfoma sel B yaitu limfoma hodgkin dan limfoma non-Hodgkin (Kumar *et al.*, 2014). Menurut Bürgesser *et al.* limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi adalah kelompok keganasan hematologi dengan keragaman klinis dan patologis yang berasal dari berbagai mekanisme transformasi limfoid. Subtipe yang diantaranya memiliki karakteristik derajat tinggi seperti *Diffuse large B cell lymphoma* (DLBCL), *Burkitt's lymphoma* (BL) dan *precursor B-lymphoblastic lymphoma* (Said *et al.*, 2013).

Agresivitas limfoma dapat diketahui dari indeks Ki 67 yang tinggi. Ki 67 merupakan protein yang terlibat dalam regulasi proliferasi sel, dan sudah banyak digunakan sebagai indeks acuan untuk mengevaluasi aktifitas proliferasi limfoma (He *et al.*, 2014). Peran karakteristik klinikopatologi penting dalam faktor prognostik penyakit. Kriteria yang termasuk di dalamnya seperti jenis kelamin, usia, *International prognostic index* (IPI), stadium ann arbor dan subtipe berdasarkan klasifikasi WHO 2008 (Swerdlow *et al.*, 2008).

Pemahaman tentang patogenesis dari keganasan hematologi melibatkan banyak mekanisme diantaranya peran *tumor microenvironment* (TME). Pada limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi, TME memiliki peran penting dalam regulasi pertahanan dan proliferasi sel, hal ini memberikan strategi baru untuk target pengobatan. Pada limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi TME terdiri

dari sel imun yang bervariasi, sel stroma, pembuluh darah, matriks ekstraseluler termasuk di dalamnya sklerosis (Scott *et al.*, 2016). Terdapat bukti yang menyatakan bahwa infiltrasi makrofag berhubungan dengan prognosis yang buruk. Penelitian oleh Riihijarvi *et al.* pada tahun 2015 tentang keberadaan *tumor-associated macrophages* (TAM) merupakan faktor prognostik yang merugikan bagi pasien.

Angka kematian akibat limfoma yang terus meningkat setiap tahunnya menyebabkan pentingnya pengetahuan tentang nilai-nilai faktor prognostik untuk memperkirakan *outcome* penyakit. Walaupun kepadatan makrofag dengan karakteristik klinikopatologi telah terbukti mempengaruhi prognosis limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi, sampai saat ini belum banyak penelitian yang menghubungkan antara dua faktor prognostik tersebut dan belum dapat dijelaskan apakah hubungan tersebut dapat menambah informasi tentang nilai-nilai faktor prognostik. Oleh karena itu penting untuk dilakukan penelitian tentang hubungan kepadatan makrofag terhadap karakteristik klinikopatologi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi pada penderita yang berobat di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kepadatan *tumor-associated macrophages* dengan karakteristik klinikopatologi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi pada penderita yang berobat di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kepadatan *tumor-associated macrophages* dengan karakteristik klinikopatologi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi pada penderita yang berobat di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui tingkat kepadatan *tumor-associated macrophages* dalam lingkungan mikrotumor pada preparat jaringan yang telah didiagnosis secara

histopatologis sebagai limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang,

2. Mendapatkan data karakteristik klinikopatologi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi meliputi jenis kelamin, usia, indeks Ki-67 dan subtype limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengevaluasi informasi baru mengenai nilai-nilai faktor prognostik dari hasil analisis hubungan antara kepadatan *tumor-associated macrophages* dengan karakteristik klinikopatologi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi.

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan kepadatan *tumor-associated macrophages* dengan karakteristik klinikopatologi penderita limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Menambah wawasan dan meningkatkan pemahaman pembaca mengenai hubungan kepadatan *tumor-associated macrophages* dengan karakteristik klinikopatologi limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi.
2. Sebagai bahan referensi, data dasar dan pembandingan untuk penelitian selanjutnya.

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Memberi pengetahuan mengenai kepadatan infiltrasi *tumor-associated macrophages* sebagai salah satu parameter yang dapat mempengaruhi prognosis limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi.
2. Digunakan sebagai informasi tambahan dalam memperkirakan progresivitas atau penyebaran limfoma terkait penatalaksanaan pada pasien limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi.

3. Memberikan inovasi terhadap pengobatan limfoma non-Hodgkin sel B derajat tinggi, yaitu ke arah *tumor microenvironment* (TME) selain hanya fokus kepada faktor intrinsik sel tumor.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbasi, M.R. 2015. Mantle Cell Lymphoma. Division of Hematology/Oncology Jacobi Medical Center. (<http://emedicine.medscape.com/article/203085-overview#a3> Diakses pada 28 Agustus 2017).
- Abeloff, M.D., J.O. Armitage, J.E. Niederhuber, M.B. Kastan, W.G. Mc Kenna. 2008. *Abeloff's Clinical Oncology*. Fourth Edition. Elsevier. Philadelphia.
- Adeegbe, D.O., dan H. Nishikawa. 2013. Natural and Induced T regulatory cells in cancer. *Fimmu* 41(190), (<Http://dx.doi: 10.3389/fimmu.2013.00190>, Diakses 18 Agustus 2017).
- Armitage, J.O., R.D. Gascoyne, M.A. Lunning, dan F. Cavalli. 2017. Non-Hodgkin Lymphoma. *The Lancet* 390(10091): 1-9.
- Balitbang Kemenkes RI. 2015. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). Balitbang Kemenkes RI, Jakarta.
- Barros, M.H.M., F. Hauck, J.H. Dreyer, B. Kempkes, G. Niedobitek. 2013. Macrophage Polarisation: an Immunohistochemical Approach for Identifying M1 and M2 Macrophages. *PLOS ONE* 8(11): 1-3
- Bellas, C., D. Garcia, Y. Vicente, L. Kilany, V. Abaira, B. Navarro, M. Provencio, P. Martin. 2014. Immunohistochemical and Molecular Characteristics with Prognostic Significance in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *PLOS ONE* 9(6): 1-2.
- Boon T., Coulie PG, Van den Eynde B. 1997. Tumor antigens recognized by T cells. *Immunol Today* 18(1): 267-268.
- Bürgesser, M.V., G. Gualco, A. Diller, Y. Natkunam dan C.E. Bacchi. 2013. Clinicopathological features of aggressive B-cell lymphomas including B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell and Burkitt lymphomas: a study of 44 patients from Argentina. *Annals of Diagnostic Pathology* 17(2013): 250-255.
- C. Brigati, D.M. Noonan, A. Albini, dan R. Benelli. 2002. Tumors and inflammatory infiltrates: friends or foes?. *Clinical and Experimental Metastasis* 19(3): 247-258.
- Cacciatore, M., C. Guarnotta, M. Calvaruso, S. Sangaletti, A.M. Florena, V. Franco, M.P. Colombo, dan C. Tripodo. 2012. Microenvironment-Centred Dynamics in Aggressive B-Cell Lymphomas. *Advances in Hematology*. 2012(1): 1-7.
- Chanmee, T., P. Ontong, K. Konno, dan N. Itano. 2014. Tumor-Associated Macrophages as Major Players in the Tumor Microenvironment. *Cancers*. 2014 (6), (<Http:// www.mdpi.com/journal/cancers>, Diakses 27 Juli 2017).
- Eroschenko, V.P. 2010. *diFiore's atlas of histology with functional correlations*. Eleventh Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. Terjemahan B.U Pendit dan D. Dharmawan. 2010. *Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional*. Edisi Kesebelas. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.

- Gandhi, S. 2016. Diffuse Large Cell Lymphoma. <http://emedicine.medscape.com/article/202969-overview>, Diakses 25 Agustus 2017).
- Gartner, L. P. 2016. Textbook of Histology. Elsevier - Health Sciences Division, Philadelphia, Amerika.
- Gooden, M.J.M., G.H.D. Bock, N. Leffers, T. Daemen, dan H.W. Nijman. 2011. The prognostic influence of tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *British Journal of Cancer* 105(1): 93-94.
- Gordon, S., A. Pluddemann, dan F. M. Estrada. 2014. Macrophage Heterogeneity in Tissues: Phenotypic Diversity and Functions. *Immunol Rev.* 262 (1), (<Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319326>, Diakses 1 Agustus 2017).
- He, X., Z. Chen, T. Fu, X. Jin, T. Yu, Y. Liang, X. Zhao dan L. Huang. 2014. Ki-67 is a valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis. *BMC Cancer* 14(153): 2-13.
- Hall, E.J. 2014. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Twelfth Edition. Elsevier. Philadelphia. Terjemahan E.I.I. Ilyas, M.D. Widjajakusuma dan A. Tanzil. 2014. *Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi keduabelas. Elsevier. Singapura.
- Hoffman, R., E. Benz, L. Silberstein, H. Heslop, J. Weitz dan J. Anastasi. 2013. *Hematology Basic Principle and Practice*. Sixth Edition. Elsevier. Philadelphia.
- Josephs, D.H., H.J. Bax, S.N. Karagiannis. 2015. Tumour-associated macrophage polarisation and re-education with immunotherapy. *Frontiers in Bioscience* 7(1): 334-335.
- Kubota, K., M. Moriyama, S. Furukawa, H.A.S.M. Rafiul, Y. Maruse, T. Jinno, A. Tanaka, M. Ohta, N. Ishiguro, M. Yamauchi, M. Sakamoto, T. Maehara, JN. Hayashida, S. Kawano, T. Kiyoshima dan S. Nakamura. 2017. CD163⁺ CD204⁺ tumor-associated macrophages contribute to T cell regulation via interleukin-10 and PD-L1 production in carcinoma. *Scientific Reports* 7(1555):1-2
- Kasper, D.L., A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson, J. Localzo. 2015. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th Edition. The McGraw-Hill Companies Inc. New York.
- Kanbar, A.H., 2016. Burkitt lymphoma and Burkitt-like Lymphoma. Dayton Cancer Center. (<http://emedicine.medscape.com/article/1447602-overview?pa=txlPkRH%2B35EiTAW4Z%2BBq6rpYj5po3rbi6VKV31XYnm2FpidQTe2w7c1GyX%2BnP5Sh56MI7dGTgNawPfsOtJla9Q%3D%3D> Diakses pada 30 Agustus 2017).
- Kelemen, K., R.M. Brazier, K. Gatter, T.C. Bakke, S. Olson, dan G.Fan. 2010. Immunophenotypic variations of Burkitt lymphoma. *Am J Clin Pathol* 134(1): 2-3.
- Komohara, Y., D. Niino, Y. Saito, K. Ohnishi, H. Horlad, K. Oshima, dan M. Takeya. 2013. Clinical significance of CD163⁺ tumor-associated

- macrophages in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 104(7): 945-951.
- Kumar, V., A.K. Abbas, dan J.C. Aster. 2013. *Robbins Basic Pathology*. Ninth Edition. Elsevier Inc. Philadelphia. Terjemahan I.M. Nasar dan S. Cornain. 2013. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Edisi Kesembilan. Elsevier. Singapura.
- Linch, D.C. 2012. Burkitt lymphoma in Adults. *Haematol* 156(6): 1-2.
- Marelli, G., P. Allavena, dan M. Erreni. 2015. Tumor-Associated Macrophages, Multi-Tasking Cells in the Cancer Landscape. *Cancer Research Frontiers*. 1 (2), ([Http://cancer-research-frontiers.org/wp-content/uploads/2015/03/CRF-2015-1-149-2.pdf](http://cancer-research-frontiers.org/wp-content/uploads/2015/03/CRF-2015-1-149-2.pdf), Diakses 27 Juli 2017).
- Mescher, A.L. 2014, *Junquiera's Basic Histology Text and Atlas*. Twelfth Edition. The McGraw-Hill Companies Inc. New York. Terjemahan F. Dany dan H. Hartanto. 2014. *Histologi Dasar Junquiera Teks & Atlas*. Edisi keduabelas. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Leffers N., M.J.M. Gooden, R.A. de Jong, BN. Hoogeboom, K.A. ten Hoor, H. Hollema, H.M. Boezen, A.G. van der Zee, T. Daemen, dan H.W. Nijman. 2009. Prognostic significance of tumor-infiltrating T-lymphocytes in primary and metastatic lesions of advanced stage ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother* 58(449): 449-459.
- Loo, T. Tousseyn, dan V. Vanhentenrijk. 2010. T-cell/histiocyte large B-cell lymphoma shows transcriptional features suggestive of a tolerogenic host immune response. *Haematologica* 95(3): 440-448.
- Lymphoma Association. 2017. *Lymphoma and HIV*. ([Https://www.lymphomas.org.uk/about-lymphoma/types/lymphoma-and-hiv](https://www.lymphomas.org.uk/about-lymphoma/types/lymphoma-and-hiv), Diakses 20 Juli 2017).
- National Cancer Institute. 2017. Lymphoma. (<https://www.cancer.gov/types/lymphoma> Diakses pada 1 Agustus 2017)
- Noy, R., dan J.W. Pollard. 2014. Tumor-Associated Macrophages: From Mechanisms to Therapy. *Immunity* 41(1): 49-54.
- Orazi, A., K. Foucar, D. Knowles dan L.M. Weiss. 2013. *Knowles Neoplastic Hematopathology*. 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- Obeid, E., R. Nanda, Y. X. Fu, dan O. I. Olopade. 2013. The Role of Tumor-Associated Macrophages in Cancer Progression (Review). *International Journal of Oncology*. 2013 (43), ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3742164/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3742164/), Diakses 1 Agustus 2017).
- Quatromoni, J. G., dan E. Eruslanov. 2012. Tumor-Associated Macrophages: Function, Phenotype, and Link to Prognosis in Human Lung Cancer. *Am J Transl Res*. 4 (4), ([Http://www.ajtr.org](http://www.ajtr.org), Diakses 26 Juli 2017).
- Raut, L.S., P.P. Chakrabarti. 2014. Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian Journal of Cancer* 3(1): 1-2.
- Riihijärvi, S., I. Fiskvik, M. Taskinen, H. Vajavaara, M. Tikkala, O. Yri, M.L. Karjalainen-Lindsberg, J. Delabie, E. Smeland, H. Holte dan S. Leppa. 2015. Prognostic influence of macrophages in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a correlative study from a Nordic phase II trial.

- Haematologica* 100(2)
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4803141/>, Diakses 15 Juli 2017).
- Sangle N. 2017. Lymphoma and plasma cell neoplasms B cell lymphoma subtypes. (<http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomaburkitt.html>, Diakses pada 1 September 2017).
- Saunders, W.H. 2017. Atlas of Head and Neck Pathology: Non-Hodgkin Lymphoma. Wexner Medical Center Ohio State University. (<http://ent.osu.edu/atlas-head-and-neck-pathology/> diakses pada 7 Agustus 2017).
- Scott, D.W. dan R.D. Gascoyne. 2014. The tumor microenvironment in B cell lymphomas. *Nature Reviews Cancer* 14(1): 1-3.
- Snell, R.S. 2013. *Clinical Anatomy by Systems*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. Terjemahan L. Sugiharto, A. Suwahjo, Y.A. Liestyawan. 2013. *Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Susan, S., 2015. *Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40th Edition. Elsevier. Philadelphia.
- Swerdlow, S.H., E. Campo, S.A. Pileri, N.L. Harris, H. Stein, R. Siebert, R. Advani, M. Ghielmini, G.A. Salles, A.D. Zelenetz dan E.S. Jaffe The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. 2016. *Blood* 127(20): 1-5
- Tauchi, H. D. Tomizawa, M. Eguchi, M. Eguchi-Ishimae, K. Koh, M. Hirayama, N. Mirayama, N. Kinukawa, Y. Hayashi, K. Horibe dan E. Ishii. 2008. Clinical feature and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation. *Leuk Res* 32(10): 1-2.
- Tuscano, J.M. 2015. Lymphoblastic Lymphoma. Department of Hematology/Oncology/Internal Medicine, University of California at Davis School of Medicine. (<http://emedicine.medscape.com/article/203556-overview?pa=P3r7nWcBMOct3J65C3ukw7ajN2OogUEMb13kyikmtc72mPbVqnHEXA20iNEuwNJTEtpJEnuLXHU4gANrH8jDkA8xoiRp5Ityz v4cB5dHxs%3D#a2>, Diakses 1 September 2017)
- Wang J., dan X. Ke. 2011. The Four types of Tregs in malignant lymphoma. *Journal of Hematology* 4(50), (<http://www.jhonline.org/content/4/1/50>, Diakses 10 Agustus 2017).
- Weigel, E., C. Smith, P. G. Liu, R. Robison, dan K. O'Neill. 2015. Macrophage Polarization and Its Role in Cancer. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*. 6 (4), (<http://dx.doi.org/10.4172/2155-9899.1000338>, Diakses 26 Juli 2017).
- Yang, Z.Z., A.N. Novak, S.C. Ziesmer, T.E. Witzig dan M. Ansell. 2009. Malignant B Cells Skew the Balance of Regulatory T Cells and T_H17 Cells in B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Res* 69(13). (<http://dx.doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-0266>, Diakses 19 Juli 2017).

Young, B., P. Woodford, dan G. O'Dowd. 2013. *Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas*. Elsevier - Health Sciences Division, London, Inggris, hal. 79.