

SKRIPSI

**HUBUNGAN RASIO TROMBOSIT-LIMFOSIT
PRATERAPI DENGAN PROGNOSIS PASIEN
DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA DI RSUP DR.
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



HAIKAL BECCARIA AL GHAZY

04011282126068

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2024

SKRIPSI

HUBUNGAN RASIO TROMBOSIT-LIMFOSIT PRATERAPI DENGAN PROGNOSIS PASIEN *DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA* DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

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



HAIKAL BECCARIA AL GHAZY

04011282126068

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2024

HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN RASIO TROMBOSIT-LIMFOSIT PRATERAPI DENGAN PROGNOSIS PASIEN *DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA* DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

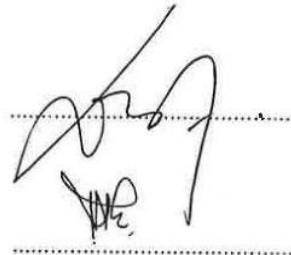
Haikal Beccaria Al Ghazy
04011282126068

Palembang, 6 Desember 2024
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
Prof. dr. Krisna Murti, Sp.PA., Subsp.H.L.E.(K).,
M.Biotech.Stud., Ph.D.
NIP. 196312101991032002



Pembimbing II
dr. Dwi Handayani, M.Kes.
NIP. 198110042009122001



Penguji I
dr. Ika Kartika Edi Poedjo Purnamawati, Sp.PA.,
Subsp.K.A.(K).
NIP. 196303101990022002



Penguji II
Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed.
NIP. 199010132015042004



Mengetahui,
Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



Dr. dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001



HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul “Hubungan Rasio Trombosit-Limfosit Praterapi dengan Prognosis Pasien *Diffuse Large B Cell Lymphoma* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 6 Desember 2024.

Palembang, 6 Desember 2024
Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Berupa Skripsi

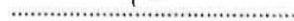
Pembimbing I
Prof. dr. Krisna Murti, Sp.PA., Subsp.H.L.E.(K),
M.Biotech.Stud., Ph.D.
NIP. 196312101991032002



Pembimbing II
dr. Dwi Handayani, M.Kes.
NIP. 198110042009122001



Penguji I
dr. Ika Kartika Edi Poedjo Purnamawati, Sp.PA.,
Subsp.K.A.(K).
NIP. 196303101990022002



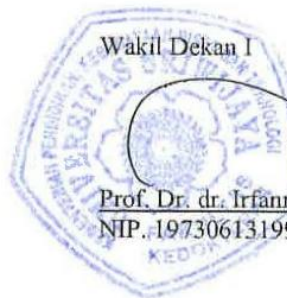
Penguji II
Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed.
NIP. 199010132015042004



Mengetahui,
Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



Dr. dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001



Wakil Dekan I
Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked.
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Haikal Beccaria Al Ghazy
NIM : 04011282126068
Judul : Hubungan Rasio Trombosit-Limfosit Praterapi dengan
Prognosis Pasien *Diffuse Large B Cell Lymphoma* di RSUP Dr.
Mohammad Hoesin Palembang

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 6 Desember 2024



Haikal Beccaria Al Ghazy

ABSTRAK

HUBUNGAN RASIO TROMBOSIT-LIMFOSIT PRATERAPI DENGAN PROGNOSIS PASIEN *DIFFUSE LARGE B CELL* *LYMPHOMA* DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Haikal Beccaria Al Ghazy, 6 Desember 2024, 125 Halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) merupakan subtype *non-Hodgkin lymphoma* (NHL) dengan karakteristik berupa *large B lymphoid cell*, yaitu inti melebihi ukuran inti limfosit normal dengan spektrum progenitor seluler dan morfologi inti yang konsisten. Trombosit dan limfosit sering ditinjau dalam memprediksi prognosis pasien DLBCL. Rasio trombosit-limfosit merupakan inovasi terbaru sebagai *prognostic marker* karena kombinasi tersebut mewakili konsep aktivitas trombosit dan *inflammatory pathway* yang mana kedua konsep tersebut berperan dalam patogenesis malignansi. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan rasio trombosit-limfosit praterapi dengan prognosis pasien DLBCL. Jenis penelitian ini merupakan analitik observasional dengan desain *retrospective cohort* yang disertai dengan analisis *survival*. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien DLBCL RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020–2023 yang memenuhi kriteria inklusi dan diambil menggunakan teknik *consecutive sampling*. Data akan dianalisis menggunakan kurva ROC, kurva Kaplan-Meier, uji Mantel-Cox, regresi Cox, dan regresi Cox *time independen*. Analisis kurva ROC menghasilkan *cut-off point* rasio trombosit-limfosit sebesar 193,1 dengan sensitivitas 70,4% dan spesifitas 69,2%. Berdasarkan analisis kurva Kaplan-Meier diperoleh median *overall survival* sebesar 0,58 tahun dan variabel yang memenuhi asumsi proporsional *hazard* adalah stadium dan rasio trombosit-limfosit. Hasil analisis bivariat menunjukkan *p-value* stadium sebesar <0,001 dan rasio trombosit-limfosit sebesar 0,022. Hasil analisis multivariat menunjukkan *p-value* stadium sebesar <0,001 dan rasio trombosit-limfosit sebesar 0,155. Stadium dan rasio trombosit-limfosit merupakan variabel yang memiliki hubungan bermakna dengan *overall survival* serta stadium merupakan variabel yang paling berhubungan dengan *overall survival*.

Kata Kunci: DLBCL, Rasio Trombosit-Limfosit, Prognosis, *Overall Survival*

ABSTRACT

CORRELATION OF PRETREATMENT PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO WITH PROGNOSIS OF DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA PATIENTS AT DR. MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL PALEMBANG

(Haikal Beccaria Al Ghazy, December 6th 2024, 125 Pages)
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is a subtype of non-Hodgkin lymphoma (NHL) characterized by large B lymphoid cells, where the nucleus exceeds the size of a normal lymphocyte nucleus, exhibiting a spectrum of cellular progenitors and consistent nuclear morphology. Platelets and lymphocytes are commonly assessed to predict the prognosis of DLBCL patients. The platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) has emerged as a novel prognostic marker, as this ratio represents the combined concept of platelet activity and inflammatory pathways, both of which play a role in the pathogenesis of malignancy. The aim of this study is to examine the correlation between the pre-treatment platelet-to-lymphocyte ratio and the prognosis of DLBCL patients. This study is an analytical observational with a retrospective cohort design, accompanied by survival analysis. The sample for this study consists of DLBCL patients from Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang in 2020–2023, who meet the inclusion criteria and were selected using consecutive sampling technique. The data will be analyzed using ROC curve, Kaplan-Meier curve, Mantel-Cox test, Cox regression, and time-independent Cox regression. The ROC curve analysis determined cut-off point of platelet-lymphocyte ratio was 193,1 with 70,4% in sensitivity and 69,2% in specificity. Based on the Kaplan-Meier curve analysis yielded a median overall survival was 0.58 years and the variables that met the proportional hazards assumption were stage and platelet-to-lymphocyte ratio. The results of the bivariate analysis showed a p-value for stage was <0.001 and a p-value for the platelet-to-lymphocyte ratio was 0.022. The results of the multivariate analysis showed a p-value for stage was <0.001 and a p-value for the platelet-to-lymphocyte ratio was 0.155. Stage and platelet-to-lymphocyte ratio are significantly correlated with overall survival with stage being the most strongly correlated factor.

Keywords: DLBCL, Platelet-Lymphocyte Ratio, Prognosis, Overall Survival

RINGKASAN

HUBUNGAN RASIO TROMBOSIT-LIMFOSIT PRATERAPI DENGAN PROGNOSIS PASIEN *DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA* DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 6 Desember 2024

Haikal Beccaria Al Ghazy, dibimbing oleh Prof. dr. Krisna Murti, Sp.PA., Subsp. H.L.E. (K), M.Biotech.Stud., Ph.D. dan dr. Dwi Handayani, M.Kes.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xxiv + 125 halaman, 17 tabel, 35 gambar, 10 lampiran

RINGKASAN

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) merupakan subtype *non-Hodgkin lymphoma* (NHL) dengan karakteristik berupa *large B lymphoid cell*, yaitu inti melebihi ukuran inti limfosit normal dengan spektrum progenitor seluler dan morfologi inti yang konsisten. Trombosit dan limfosit sering ditinjau dalam memprediksi prognosis pasien DLBCL. Rasio trombosit-limfosit merupakan inovasi terbaru sebagai *prognostic marker* karena kombinasi tersebut mewakili konsep aktivitas trombosit dan *inflammatory pathway* yang mana kedua konsep tersebut berperan dalam patogenesis malignansi. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan rasio trombosit-limfosit praterapi dengan prognosis pasien DLBCL.

Jenis penelitian ini merupakan analitik observasional dengan desain *retrospective cohort* yang disertai dengan analisis *survival*. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien DLBCL RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020–2023 yang memenuhi kriteria inklusi dan diambil menggunakan teknik *consecutive sampling*. Data akan dianalisis menggunakan kurva ROC, kurva Kaplan-Meier, uji Mantel-Cox, regresi Cox, dan regresi Cox *time independen*.

Analisis kurva ROC menghasilkan *cut-off point* rasio trombosit-limfosit sebesar 193,1 dengan sensitivitas 70,4% dan spesifitas 69,2%. Berdasarkan analisis kurva Kaplan-Meier diperoleh median *overall survival* sebesar 0,58 tahun dan variabel yang memenuhi asumsi proporsional *hazard* adalah stadium dan rasio trombosit-limfosit. Hasil analisis bivariat menunjukkan *p-value* stadium sebesar <0,001 dan rasio trombosit-limfosit sebesar 0,022. Hasil analisis multivariat menunjukkan *p-value* stadium sebesar <0,001 dan rasio trombosit-limfosit sebesar 0,155.

Stadium dan rasio trombosit-limfosit merupakan variabel yang memiliki hubungan bermakna dengan *overall survival* serta stadium merupakan variabel yang paling berhubungan dengan *overall survival*.

Kata Kunci: DLBCL, Rasio Trombosit-Limfosit, Prognosis, *Overall Survival*

SUMMARY

CORRELATION OF PRETREATMENT PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO WITH PROGNOSIS OF DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA PATIENTS AT DR. MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL PALEMBANG

Scientific paper in the form of undergraduate thesis, December 6th 2024

Haikal Beccaria Al Ghazy, supervised by Prof. dr. Krisna Murti, Sp.PA., Subsp. H.L.E. (K), M.Biotech.Stud., Ph.D. and dr. Dwi Handayani, M.Kes.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xxiv + 125 pages, 17 tables, 35 pictures, 10 attachments

SUMMARY

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is a subtype of non-Hodgkin lymphoma (NHL) characterized by large B lymphoid cells, where the nucleus exceeds the size of a normal lymphocyte nucleus, exhibiting a spectrum of cellular progenitors and consistent nuclear morphology. Platelets and lymphocytes are commonly assessed to predict the prognosis of DLBCL patients. The platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) has emerged as a novel prognostic marker, as this ratio represents the combined concept of platelet activity and inflammatory pathways, both of which play a role in the pathogenesis of malignancy. The aim of this study is to examine the correlation between the pre-treatment platelet-to-lymphocyte ratio and the prognosis of DLBCL patients.

This study is an analytical observational with a retrospective cohort design, accompanied by survival analysis. The sample for this study consists of DLBCL patients from Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang in 2020–2023, who meet the inclusion criteria and were selected using consecutive sampling technique. The data will be analyzed using ROC curve, Kaplan-Meier curve, Mantel-Cox test, Cox regression, and time-independent Cox regression.

The ROC curve analysis determined cut-off point of platelet-lymphocyte ratio was 193,1 with 70,4% in sensitivity and 69,2% in specificity. Based on the Kaplan-Meier curve analysis yielded a median overall survival was 0.58 years and the variables that met the proportional hazards assumption were stage and platelet-to-lymphocyte ratio. The results of the bivariate analysis showed a p-value for stage was <0.001 and a p-value for the platelet-to-lymphocyte ratio was 0.022. The multivariate analysis showed a p-value for stage was <0.001 and a p-value for the platelet-to-lymphocyte ratio was 0.155.

Stage and platelet-to-lymphocyte ratio are significantly correlated with overall survival with stage being the most strongly correlated factor.

Keywords: DLBCL, Platelet-Lymphocyte Ratio, Prognosis, Overall Survival

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat, rahmat, dan anugerah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Rasio Trombosit-Limfosit Praterapi dengan Prognosis Pasien *Diffuse Large B Cell Lymphoma* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang” dengan tepat waktu. Skripsi ini disusun dan diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked.) di Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari bimbingan, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan kerendahan dan ketulusan hati, penulis mengucapkan terima kasih sedalam-dalamnya kepada:

1. Cinta pertamaku, papa dan mama. Terima kasih telah memberi inspirasi, dukungan, dan kepercayaan selama menjalani kuliah di Fakultas Kedokteran yang mana selalu menjadi alasan penulis untuk tidak menyerah dan tidak patah semangat. Mereka berdua memang bukanlah seorang dokter sehingga tidak bisa mengarahkan apa-apa kepada penulis, tetapi di hati mereka hanyalah satu ”aku percaya anaku”.
2. *My lovely siblings*, Kiyay Baqir Bos Besar dan Adik Calista. Terima kasih atas dukungannya selama ini sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan sebaik-baiknya.
3. Keluarga besarku. Terima kasih atas dukungan penuh selama ini yang mana penulis akan jadi dokter pertama di keluarga dan pastinya akan menjadi dokter yang hebat di masa depan. Akan tetapi, tunggu dulu, *special thanks for* Siti, Yayi, dan Tengku yang telah banyak membantu selama penulis menjalani perkuliahan.
4. Dosen pembimbing skripsi penulis, Prof. dr. Krisna Murti, Sp.PA., Subsp. H.L.E. (K)., M.Biotech.Stud., Ph.D. dan dr. Dwi Handayani, M.Kes. Tidak sampai di titik ini tanpa arahan beliau yang mau mengarahkan *from A to Z* serta mau meluangkan waktu untuk berbagi ilmu dan memberi masukan yang membangun.

5. Dosen penguji skripsi penulis, dr. Ika Kartika Edi Poedjo Purnamawati Sp.PA., Subsp.K.A. (K). dan Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed. yang telah memberi kritik dan saran sehingga dapat menghasilkan karya tulis yang lebih baik.
6. dr. Nora, residen Patologi Anatomi yang telah banyak memberi arahan dalam penelitian penulis dari yang awalnya penulis tidak tau apa-apa hingga penulis paham mengenai penelitian sendiri.
7. Kakak tingkat penulis, Kak Wisnu, Kak Naura, dan Kak Lio serta kakak tingkat lainnya yang telah membantu banyak dalam memberikan bantuan, arahan, dan ide sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan sebaik-baiknya.
8. Bagian Instalasi Rekam Medis, KSM Patologi Anatomi, dan KSM Patologi Klinik yang telah memberi izin dan memfasilitasi penelitian penulis.
9. Pasien atau keluarga pasien yang bersedia untuk mengangkat telepon. Semoga yang masih hidup diberi kesehatan untuknya dan keluarganya serta pasien yang sudah berpulang diterima di sisi yang Mahakuasa.
10. Teman yang selalu penulis andalkan selama di perkuliahan, Jihan, Sofhi, Kenny, dan Adel yang telah mendukung dan menasihati satu sama lain serta selalu dapat diandalkan ketika penulis membutuhkan.
11. Teman-teman yang telah banyak membantu dalam penelitian penulis, seperti teman-teman seperjuangan PA, Dina, Judith, Qonsie; teman-teman yang sering penulis telepon tiba-tiba untuk tanya ini-itu, Palma dan Sabil; dan terakhir Zefi yang sering penulis andalkan untuk merapikan format Word.
12. Teman-teman di kampung halaman, Kimberly Kardashian Nabila Putri, Ni Putu Ayu, dan Angeline Priscilia yang tiada hentinya memberikan semangat dan mendengar keluh kesah penulis.
13. *Lana Del Rey songs, the goddess of sadness*, yang menjadi saksi proses pengerjaan karya akhir penulis dan menjadi inspirasi penulis dalam berbagai hal.

14. *Last but not least*, diri saya sendiri. Apresiasi setinggi-tingginya karena telah bertanggung jawab untuk menyelesaikan apa yang telah dimulai. Terima kasih telah berjuang sampai sejauh ini walaupun banyak hambatan di tengah jalan kamu tidak patah semangat.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini tidaklah sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun agar laporan akhir ini dapat menjadi lebih baik lagi. Penulis juga berharap agar hasil dari penelitian skripsi ini dapat bermanfaat bagi yang membaca.

Palembang, 6 Desember 2024



Haikal Beccaria Al Ghazy

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Haikal Beccaria Al Ghazy
NIM : 04011282126068
Judul : Hubungan Rasio Trombosit-Limfosit Praterapi dengan Prognosis
Pasien *Diffuse Large B Cell Lymphoma* di RSUP Dr. Mohammad
Hoesin Palembang

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*)

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 6 Desember 2024



Haikal Beccaria Al Ghazy

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
RINGKASAN	viii
SUMMARY	ix
KATA PENGANTAR	x
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	xiii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
DAFTAR SINGKATAN	xxii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis	5
1.5 Manfaat Penelitian	5

1.5.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.5.2 Manfaat Praktis.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Sistem Limfatik.....	6
2.1.1 Cairan Limfe dan Pembuluh Limfatik.....	6
2.1.2 Organ Limfoid	8
2.1.3 Fungsi Absorpsi Lipid Sistem Limfatik.....	18
2.2 Trombosit dan Limfosit.....	20
2.2.1 Trombosit.....	20
2.2.2 Limfosit B.....	23
2.2.3 Limfosit T	26
2.2.4 Rasio Trombosit-Limfosit.....	27
2.3 <i>Diffuse Large B Cell Lymphoma</i>	29
2.3.1 Definisi	29
2.3.2 Epidemiologi	29
2.3.3 Etiologi dan Faktor Risiko.....	30
2.3.4 Manifestasi Klinis.....	31
2.3.5 Patogenesis	31
2.3.6 Subtipe Molekular	35
2.3.7 Varian Morfologi	37
2.3.8 Prognosis	38
2.4 <i>Overall Survival (OS)</i>	41
2.5 Kerangka Teori.....	42
2.6. Kerangka Konsep.....	43
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	44

3.1 Jenis Penelitian.....	44
3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	44
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	44
3.3.1 Populasi	44
3.3.2 Sampel	44
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	45
3.4 Variabel Penelitian	46
3.5 Definisi Operasional	47
3.6 Pengumpulan Data	50
3.7 Pengolahan dan Analisis Data.....	50
3.7.1 Analisis <i>Cut-Off Point</i> Rasio Trombosit-Limfosit.....	50
3.7.2 Analisis <i>Overall Survival</i> (OS).....	51
3.7.3 Analisis Univariat	51
3.7.4 Analisis Bivariat	51
3.7.5 Analisis Multivariat	52
3.8 Alur Kerja Penelitian.....	53
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	54
4.1 Hasil Penelitian	54
4.1.1 Analisis <i>Cut-Off Point</i> Rasio Trombosit-Limfosit.....	55
4.1.2 Analisis <i>Overall Survival</i> (OS).....	56
4.1.3 Analisis Univariat	67
4.1.4 Analisis Bivariat	70
4.1.5 Analisis Multivariat	71
4.2 Pembahasan.....	72
4.2.1 Rasio Trombosit-Limfosit pada DLBCL	72

4.2.2 <i>Overall Survival</i> Pasien DLBCL	73
4.2.3 Sebaran Karakteristik Klinikohistopatologi dan Parameter Darah.....	74
4.2.4 Korelasi Karakteristik Klinikohistopatologi dan Rasio Trombosit- Limfosit dengan Prognosis Pasien DLBCL.....	80
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	85
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	87
5.1 Kesimpulan	87
5.2 Saran	88
DAFTAR PUSTAKA	89
LAMPIRAN.....	103
BIODATA.....	125

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1 <i>International Prognostic Index (IPI)</i>	39
Tabel 2.2 Interpretasi Nilai IPI.....	39
Tabel 2.3 Sistem Ann Arbor <i>Staging</i>	40
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	47
Tabel 4.1 Data <i>Overall Survival (OS)</i> Pasien DLBCL Periode 2020 – 2023	58
Tabel 4.2 Hasil Analisis <i>Mantel-Cox Test</i> Variabel Usia	59
Tabel 4.3 Hasil Analisis <i>Mantel-Cox Test</i> Variabel Jenis Kelamin	60
Tabel 4.4 Hasil Analisis <i>Mantel-Cox Test</i> Variabel Lokasi Tumor	61
Tabel 4.5 Hasil Analisis <i>Mantel-Cox Test</i> Variabel Subtipe Molekuler	62
Tabel 4.6 Hasil Analisis <i>Mantel-Cox Test</i> Variabel Varian Morfologi.....	63
Tabel 4.7 Hasil Analisis <i>Mantel-Cox Test</i> Variabel Stadium	64
Tabel 4.8 Hasil Analisis <i>Mantel-Cox Test</i> Variabel Komorbiditas.....	65
Tabel 4.9 Hasil Analisis <i>Mantel-Cox Test</i> Variabel PLR	66
Tabel 4.10 Sebaran Distribusi Frekuensi Karakteristik Klinikohistopatologi dan Parameter Darah Pasien DLBCL RSMH Periode 2020-2023	69
Tabel 4.11 Hasil Analisis Bivariat Stadium dengan OS.....	70
Tabel 4.12 Hasil Analisis Bivariat PLR dengan OS.....	71
Tabel 4.13 Hasil Analisis Multivariat: Faktor yang Memengaruhi OS Pasien DLBCL	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Sistem limfatik tubuh	6
Gambar 2.2 Mekanisme pembentukan cairan limfe.	7
Gambar 2.3 Regulasi aliran limfatik	8
Gambar 2.4 Skema hematopoiesis	9
Gambar 2.5 Histologi Sumsum Tulang.....	10
Gambar 2.6 Histologi Timus.....	11
Gambar 2.7 Nodus limfe.....	13
Gambar 2.8 Histologi Limpa	15
Gambar 2.9 Tonsil.....	16
Gambar 2.10 <i>Payer's patch</i>	17
Gambar 2.11 Histologi appendiks.....	18
Gambar 2.12 Struktur lakteal dan transportasi lipid	19
Gambar 2.13 Trombosit	21
Gambar 2.14 Megakariopoiesis	22
Gambar 2.15 Diferensiasi sel B menjadi plasma	23
Gambar 2.16 Maturasi limfosit	25
Gambar 2.17 Mutasi kelompok protein BCL2	33
Gambar 2.18 Mutasi p53.....	34
Gambar 2.19 Disregulasi sel B akibat infeksi EBV.....	35
Gambar 2.20 <i>Cellular origin</i> dan mutasi genetik terkait klasifikasi sub tipe DLBCL	36
Gambar 2.21 Varian DLBCL pada pengamatan histopatologi.....	38
Gambar 2.22 Kerangka teori hubungan rasio trombosit-limfosit dengan prognosis pasien DLBCL.	42
Gambar 2.23 Kerangka konsep hubungan rasio trombosit-limfosit dengan prognosis pasien DLBCL.....	43
Gambar 3.1 Alur Kerja Penelitian.....	53

Gambar 4.1 Alur Pemilihan Sampel.	55
Gambar 4.2 Kurva <i>cut-off point</i> PLR berdasarkan analisis ROC.	56
Gambar 4.3 Hasil analisis kurva Kaplan-Meier.	57
Gambar 4.4 Garis <i>survival</i> variabel usia.....	59
Gambar 4.5 Garis <i>survival</i> variabel jenis kelamin.....	60
Gambar 4.6 Garis <i>survival</i> variabel lokasi tumor	61
Gambar 4.7 Garis <i>survival</i> variabel subtype molekuler.....	62
Gambar 4.8 Garis <i>survival</i> variabel varian	63
Gambar 4.9 Garis <i>survival</i> variabel stadium.....	64
Gambar 4.10 Garis <i>survival</i> variabel komorbiditas	65
Gambar 4.11 Garis <i>survival</i> variabel PLR	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Hasil <i>Output</i> SPSS.....	103
Lampiran 2. Master Tabel Penelitian	115
Lampiran 3. Data Mentah	117
Lampiran 4. Kontak Pasien/Keluarga Pasien.....	118
Lampiran 5. Sertifikat Layak Etik RSMH	119
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian Institusi.....	120
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian RSMH Palembang	121
Lampiran 8. Keterangan Selesai Penelitian RSMH Palembang	122
Lampiran 9. Lembar Konsultasi Skripsi	123
Lampiran 10. Hasil Cek Plagiarisme	124

DAFTAR SINGKATAN

ABC	: <i>Activated B-Cell-like</i>
ADP	: <i>Adenosine Diphosphate</i>
AIDS	: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
ASI	: <i>Air Susu Ibu</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
BAX	: <i>BCL-2 Associated X</i>
BCL	: <i>B-Cell Lymphoma</i>
BLIMP	: <i>B Lymphocyte-Induced Maturation Protein</i>
CBC	: <i>Complete Blood Count</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CLP	: <i>Common Lymphoid Progenitor</i>
CMP	: <i>Common Myeloid Progenitor</i>
COO	: <i>Cell of Origin</i>
CS	: <i>Cellular Senescence</i>
CSF	: <i>Colony Stimulating Factor</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DLBCL	: <i>Diffuse Large B Cell Lymphoma</i>
DTS	: <i>Dense Tubular System</i>
EBNA	: <i>EBV Nuclear Antigen</i>
EBV	: <i>Epstein Barr Virus</i>
ECOG	: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EPOCH-R	: <i>Etoposide, Prednison, Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Rituximab</i>
FDC	: <i>Follicular Dendritic Cells</i>
GCB	: <i>Germinal Center B-Cell-like</i>

HEV	: <i>High Endothelial Venule</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HL	: <i>Hodgkin Lymphoma</i>
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
HSC	: <i>Hematopoietic Stem Cells</i>
IBM	: <i>International Business Machines</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
IGH	: <i>Immunoglobulin Heavy-Chain</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IPI	: <i>International Prognostic Index</i>
IRF	: <i>Interferon Regulatory Factor</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>
KSM	: <i>Komite Staff Medik</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
LL	: <i>Lymphocytic Leukemia</i>
LMP	: <i>Latent Membrane Protein</i>
LMO	: <i>LIM Domain Only</i>
LPP	: <i>Lipoma-Preferred Partner</i>
MALT	: <i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissue</i>
MCL	: <i>Myeloid Cell Leukemia</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MPP	: <i>Multipotent Progenitors</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MYC	: <i>Myelocytomatosis Oncogene</i>
NF- κ B	: <i>Necrosis Factor Kappa B</i>
NHL	: <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>
NKC	: <i>Natural Killer Cells</i>
OCS	: <i>Open Canalicular System</i>
OS	: <i>Overall Survival</i>
PALS	: <i>Periarteriolar Lymphoid Sheaths</i>
PDL	: <i>Programmed Death Ligand</i>

PH	: <i>Proporsional Hazard</i>
PLR	: <i>Platelet-Lymphocyte Ratio</i>
PSS	: <i>Perfomance Status Scale</i>
PUMA	: <i>P53 Upregulated Modulator of Apoptosis</i>
R-CHOP	: <i>Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednison</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSC	: <i>Reed-Sternberg Cell</i>
SIRM	: <i>Systemic Inflammation-Related Malignancy</i>
SLE	: <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TF	: <i>Tissue Factor</i>
TIL	: <i>Tumor-Infiltrating Lymphocyte</i>
TME	: <i>Tumor Microenvironment</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TP53	: <i>Tumor Protein P53</i>
USC	: <i>Undifferentiated Stem Cell</i>
VWF	: <i>von Willebrand Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) merupakan subtype *non-Hodgkin lymphoma* (NHL) dengan karakteristik berupa *large B lymphoid cell*, yaitu inti melebihi ukuran inti limfosit normal dengan spektrum progenitor seluler dan morfologi inti yang konsisten.¹ Subtipe ini merupakan subtype terbanyak pada kasus NHL dengan persentase sebesar 25-30% dari keseluruhan kasus NHL di dunia.² Pasien DLBCL biasanya menunjukkan gejala berupa massa yang berkembang pada nodal atau ekstranodal dan tunggal atau multipel organ.³ Selain itu, penderita DLBCL juga menunjukkan gejala yang disebut *B-symptoms*, yaitu demam, keringat malam, basah kuyup, dan penurunan berat badan.⁴ Secara molekuler, DLBCL diklasifikasikan menjadi dua subtype utama: *germinal center B-cell-like* (GCB) dan *activated B-cell-like* (ABC atau non-GCB) dengan subtype ABC yang memiliki prognosis jauh lebih buruk dibandingkan GCB.⁵

Berdasarkan data yang dihimpun dari 13 *hematology centers* di Indonesia, DLBCL merupakan kasus NHL terbanyak dengan persentase sebesar 68,2%. Angka tersebut menunjukkan bahwa insidensi DLBCL di Indonesia sedikit lebih tinggi dibandingkan di negara Asia lainnya.⁶ Selain itu, penelitian retrospektif observasional di RSUD Soetomo, Surabaya menunjukkan bahwa prevalensi DLBCL lebih tinggi pada laki-laki dengan persentase sebesar 74%.⁷ Sementara itu, di Amerika Serikat, insidensi DLBCL sebesar 7,2/100.000 meningkat seiring bertambahnya usia serta lebih sering terjadi pada laki-laki dan lebih tinggi pada ras *non-Hispanic whites*.⁸

Trombosit sering ditinjau dalam penelitian terkait DLBCL terutama dalam memprediksi prognosis pasien DLBCL. Trombosit atau *platelet* merupakan sel darah *anucleated* yang berperan dalam proses hemostasis dan mengatur integritas pembuluh darah serta berperan dalam proses fisiologis dan patologis

lainnya.⁹ Trombosit diproduksi di *bone marrow* yang terbentuk dari fragmentasi megakariosit.¹⁰ Pada kasus NHL, dapat terjadi kondisi trombositopenia atau pun trombositosis. Trombositopenia diakibatkan oleh sel limfoid menginfiltrasi sumsum tulang sehingga dapat mensupresi produksi trombosit.^{11,12} Sementara itu, trombositosis diakibatkan oleh beberapa variasi sel tumor limfoma memproduksi sitokin proinflamasi, seperti IL-3, IL-6, dan IL-10 yang mampu menginduksi proliferasi megakariosit di sumsum tulang.¹³

Selain trombosit, limfosit juga sering ditinjau untuk memprediksi prognosis pasien DLBCL. Limfosit merupakan sel darah putih agranulosit yang terdiri dari limfosit B, limfosit T, dan *natural killer cells* (NKC). Sel ini berfungsi dalam produksi antibodi, fungsi imun sitotoksik, dan regulasi sistem imun.¹⁴ Limfopenia paling sering ditemukan pada kasus DLBCL atau pun NHL.¹⁵ Limfopenia terkait NHL dapat diakibatkan oleh sel limfoma menghasilkan sitokin limfolitik yang menyebabkan penurunan pada jumlah limfosit.¹⁶

Pasien DLBCL memiliki prognosis yang bersifat heterogen. Walaupun bersifat agresif, pasien DLBCL memiliki potensi untuk memperoleh remisi dengan pemberian R-CHOP (*Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednison*).¹⁷ Tingkat kesintasan pasien DLBCL yang mendapat terapi R-CHOP dalam 5 tahun adalah sebesar 60-70%, sedangkan pasien DLBCL yang tidak mendapat pengobatan memiliki harapan hidup kurang dari 1 tahun.^{17,18} Sementara itu, analisis perhitungan *overall survival* (OS) perlu dipertimbangkan dalam menilai prognosis pasien DLBCL. *Overall survival* merupakan *gold standar* dalam mengevaluasi hasil pengobatan dan pastinya memiliki relevansi yang objektif dalam *oncologic clinical trials*.¹⁹

Parameter darah telah banyak diteliti dalam mengidentifikasi prognosis suatu penyakit terutama malignansi. Beberapa penelitian telah membuktikan korelasi *platelet-lymphocyte ratio* (PLR) dengan prognosis pasien DLBCL. *Platelet-lymphocyte ratio* merupakan inovasi terbaru sebagai *prognostic marker* karena kombinasi tersebut mewakili konsep aktivitas trombosit dan *inflammatory pathway* yang mana kedua konsep tersebut berperan dalam

patogenesis malignansi.²⁰ Penelitian terbaru membuktikan bahwa trombosit dapat mengaktifkan *growth factor* sehingga berperan dalam perluasan sel tumor, melindungi sel-sel tumor dari sistem imun di dalam endotelium, dan meningkatkan motilitas dan pertumbuhan tumor. Selain itu, sel tumor memproduksi *inhibitory immunologic cytokines*, seperti IL-10 dan *transforming growth factor-B* mengakibatkan gangguan aktivitas sitolitik limfosit sehingga menyebabkan efek immunosupresif yang masif.¹³

Kanker dan inflamasi memiliki korelasi yang saling terkait dengan diketahuinya *inflammatory microenvironment* pada tumor, walaupun kaitan antara peningkatan PLR dan prognosis DLBCL yang buruk masih belum diketahui dengan jelas. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Siqian Wang, *et al*, pasien dengan nilai PLR yang tinggi memiliki *overall survival* (OS) yang rendah.¹³ Penelitian lain secara meta-analisis oleh Ying Chen, *et al*, 1931 pasien yang dilibatkan dalam penelitian meta-analisis tersebut didapatkan bahwa peningkatan PLR secara signifikan dikaitkan dengan *overall survival* (OS) yang buruk.²¹ Selain itu, penelitian meta-analisis oleh Haitham Saeed, *et al*, didapatkan bahwa PLR yang tinggi memiliki hubungan dengan OS yang rendah.²² Berdasarkan beberapa hasil penelitian di atas, nilai PLR dapat dijadikan sebagai prediktor prognosis pasien DLBCL.

Penelitian terkait hubungan rasio trombosit-limfosit praterapi dengan prognosis pasien DLBCL di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang hingga saat ini belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai hubungan rasio trombosit-limfosit praterapi dengan prognosis pasien DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini diharapkan dapat membantu para klinisi dalam memprediksi prognosis pasien DLBCL di masa depan karena pemeriksaannya yang terjangkau, sederhana, dan mudah diinterpretasikan.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan rasio trombosit-limfosit praterapi dengan prognosis pasien *diffuse large B cell lymphoma* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan rasio trombosit-limfosit praterapi dengan prognosis pasien *diffuse large B cell lymphoma* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi angka kejadian DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020-2023.
2. Menentukan *cut-off point* ideal rasio trombosit-limfosit pasien DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020 – 2023.
3. Mengidentifikasi *overall survival* (OS) pasien DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020 – 2023.
4. Mengetahui sebaran karakteristik klinikohistopatologi pasien DLBCL meliputi usia, jenis kelamin, lokasi tumor, subtipe molekuler, varian morfologi, stadium, dan komorbiditas serta parameter darah meliputi kadar trombosit, limfosit, dan rasio trombosit-limfosit di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020 – 2023.
5. Menganalisis hubungan nilai rasio trombosit-limfosit praterapi dan karakteristik klinikohistopatologi dengan *overall survival* (OS) pasien DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
6. Menganalisis variabel yang paling berhubungan antara rasio trombosit-limfosit praterapi dan karakteristik klinikohistopatologi dengan *overall survival* (OS) pasien DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan bermakna antara rasio trombosit-limfosit praterapi dan prognosis pasien *diffuse large B cell lymphoma*.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi sebagai sumber pengetahuan di bidang kedokteran.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber referensi dan acuan untuk penelitian lanjutan mengenai hubungan rasio parameter darah praterapi dengan prognosis pasien *diffuse large B cell lymphoma*.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi wawasan kepada pembaca terutama tenaga medis dan tenaga kesehatan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang mengenai kesintasan pasien penderita *diffuse large B cell lymphoma*.

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu para ahli onkologi dalam memprediksi prognosis pasien *diffuse large B cell lymphoma* di masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shimkus G, Nonaka T. Molecular classification and therapeutics in diffuse large B-cell lymphoma. *Front Mol Biosci*. 2023 Feb 3;10.
2. Padala SA KA. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *StatPearls NCBI*; 2023.
3. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New Eng J Med*. 2021 Mar 4;384(9):842–58.
4. Mamgain G, Singh P, Patra P, Naithani M, Nath U. Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(8):4151.
5. Hunter E, McCord R, Ramadass AS, Green J, Westra JW, Mundt K, et al. Comparative molecular cell-of-origin classification of diffuse large B-cell lymphoma based on liquid and tissue biopsies. *Transl Med Commun*. 2020 Dec 24;5(1):5.
6. Putri S, Setiawan E, Saldi SRF, Khoe LC, Sari ER, Megraini A, et al. Adding rituximab to chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma patients in Indonesia: a cost utility and budget impact analysis. *BMC Health Serv Res*. 2022 Dec 25;22(1):553.
7. Dirani D, Suharjono, Sedana M, Wahyuni S, Ardianto C, Alderman C. Evaluation to the chemotherapy use in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2019 Nov 26;30(6).
8. Wang SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2023 Nov;60(5):255–66.
9. van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Mar 14;16(3):166–79.
10. Machlus KR, Italiano JE. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol*. 2013 Jun 10;201(6):785–96.
11. Kagoya Y, Sahara N, Matsunaga T, Uekusa T, Irie S, Hatanaka K. A Case of Primary Bone Marrow B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma with Severe Thrombocytopenia: Case Report and A Review of the Literature. *Ind J Hematol Blood Trans*. 2010 Sep 6;26(3):106–8.
12. Suhail M, Asad Mahmood, Rafia Mahmood, Saima Zahir, Syeda Samia Shafaat, Sumaira Illyas. Bone marrow infiltration by Non-Hodgkin

- lymphoma: An experience in a tertiary care centre. *J Pak Med Assoc.* 2023 Mar 6;73(3):558–61.
13. Wang S, Ma Y, Sun L, Shi Y, Jiang S, Yu K, et al. Prognostic Significance of Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Biomed Res Int.* 2018 Dec 12;2018:1–8.
 14. Larosa D, Orange J. 1. Lymphocytes. *J Aller Clin Immunol.* 2008 Feb;121(2):S364–9.
 15. Yang Z, Yu W. Clinical significance of circulating neutrophils and lymphocyte subsets in newly diagnosed patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Exp Med.* 2022 Aug 8;23(3):815–22.
 16. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a Prognostic Factor for Overall Survival in Advanced Carcinomas, Sarcomas, and Lymphomas. *Cancer Res.* 2009 Jul 1;69(13):5383–91.
 17. de Pádua Covas Lage LA, De Vita RN, de Oliveira Alves LB, Jacomassi MD, Culler HF, Reichert CO, et al. Predictors of Survival, Treatment Modalities, and Clinical Outcomes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients Older Than 70 Years Still an Unmet Medical Need in 2024 Based on Real-World Evidence. *Cancers (Basel).* 2024 Apr 11;16(8):1459.
 18. Lu W, Chen W, Zhou Y, Yuan Y, Shu H, Deng H, et al. A model to predict the prognosis of diffuse large B-cell lymphoma based on ultrasound images. *Sci Rep.* 2023 Feb 27;13(1):3346.
 19. Royle KL, Meads D, Visser-Rogers JK, White IR, Cairns DA. How is overall survival assessed in randomised clinical trials in cancer and are subsequent treatment lines considered? A systematic review. *Trials.* 2023 Nov 6;24(1):708.
 20. Ma W, Cui C, Feng S, Li G, Han G, Liu J, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Newly Diagnosed Moyamoya Disease: A Cross-Sectional Study. *Front Neurol.* 2021 Nov 10;12.
 21. Chen Y, Zhang Z, Fang Q, Jian H. Prognostic impact of platelet-to-lymphocyte ratio on diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2019 Dec 24;19(1):245.
 22. Saeed H, Shaaban M, Abdelrahim M. Clinicopathological And Prognostic Significance Of Platelet To Lymphocyte Ratio In Diffuse Large B-Cell

- Lymphoma: A Meta-Analysis. *Bullet Pharm Sci Assiut*. 2023 Jun 1;46(1):291–304.
23. Lauren Ozdowski; Vikas Gupta. Physiology, Lymphatic System. StatPearls NCBI. 2023.
 24. Null M Atam. Anatomy, Lymphatic System. StatPearls NCBI. 2024.
 25. Sequeira Lopez MLS. The Origin and Regulation of the Renal Vasculature. In: *Kidney Development, Disease, Repair and Regeneration*. Elsevier; 2016. p. 147–62.
 26. Jayathungage Don TD, Safaei S, Maso Talou GD, Russell PS, Phillips ARJ, Reynolds HM. Computational fluid dynamic modeling of the lymphatic system: a review of existing models and future directions. *Biomech Model Mechanobiol*. 2024 Feb 30;23(1):3–22.
 27. Facchetti L, Favero G. Introductory Chapter: Lymphatic System Human Anatomy. In: *Lymphatic System - From Human Anatomy to Clinical Practice*. IntechOpen; 2024.
 28. Ehrlich A, Molica F, Hautefort A, Kwak BR. Lymphatic Connexins and Pannexins in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 May 27;22(11):5734.
 29. Thompson EC. Focus issue: Structure and function of lymphoid tissues. *Trends Immunol*. 2012 Jun;33(6):255.
 30. Lucas D. Structural organization of the bone marrow and its role in hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2021 Jan;28(1):36–42.
 31. Chapman J ZY. Histology, Hematopoiesis. StatPearls NCBI. 2023.
 32. Nagel S. NKL-Code in Normal and Aberrant Hematopoiesis. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 19;13(8):1961.
 33. Mescher A. *Histologi Dasar Junqueira*. 12th ed. Hartanto H, editor. EGC; 2011.
 34. Bruss DM ES. Anatomy, Head and Neck: Blood Thymus Barrier. StatPearls NCBI; 2023.
 35. Gameiro J, Nagib P, Verinaud L. The thymus microenvironment in regulating thymocyte differentiation. *Cell Adh Migr*. 2010 Jul 28;4(3):382–90.
 36. Remien K JA. Anatomy, Head and Neck, Thymus. StatPearls NCBI; 2024.
 37. Bujoreanu I G V. Anatomy, Lymph Nodes. StatPearls NCBI; 2024.

38. Hussain B, Kasinath V, Ashton-Rickardt GP, Clancy T, Uchimura K, Tsokos G, et al. High endothelial venules as potential gateways for therapeutics. *Trends Immunol.* 2022 Sep;43(9):728–40.
39. Priya N. Lymph nodes in health and disease – A pathologist’s perspective. *J Oral Maxfac Pathol.* 2023;27(1):6.
40. Willard-Mack CL. Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes. *Toxicol Pathol.* 2006 Aug 25;34(5):409–24.
41. Chaudhry SR LVPK. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Spleen. *StatPearls.* 2023 Jul 24;
42. Kapila V WCTF. Physiology, Spleen. *StatPearls NCBI.* 2023 May 1;
43. Crane GM, Liu YC, Chadburn A. Spleen: Development, anatomy and reactive lymphoid proliferations. *Semin Diagn Pathol.* 2021 Mar;38(2):112–24.
44. González CAA, Sierra HL, Camacho R de JM, Fernanda RGM, Rivera MV, González Orozco FA, et al. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue: Guardians of Immunity at Mucosal Frontiers. *Int J Med Sci Clin Res Stud.* 2023 Dec 31;03(12).
45. Arambula A, Brown JR, Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Jul;7(3):155–60.
46. Panneerselvam D, Vaqar S. Peyer Patches. *StatPearls NCBI.* 2024.
47. Kaur S, Sharma P, Kaur S. Probiotic Lactobacilli, Infection, and Immunomodulation. In: *Infectious Diseases and Your Health.* Singapore: Springer Singapore; 2018. p. 317–34.
48. Hodge BD KSKZA. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Appendix. *StatPearls NCBI.* 2023.
49. Vitetta L, Vitetta G, Hall S. The Brain–Intestinal Mucosa–Appendix–Microbiome–Brain Loop. *Diseases.* 2018 Apr 1;6(2):23.
50. Cifarelli V, Eichmann A. The Intestinal Lymphatic System: Functions and Metabolic Implications. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7(3):503–13.
51. Sherwood L. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem.* 8th ed. EGC; 2014.
52. Xiao C, Stahel P, Nahmias A, Lewis GF. Emerging Role of Lymphatics in the Regulation of Intestinal Lipid Mobilization. *Front Physiol.* 2020 Jan 29;10.

53. Arika Pradati S, Rachmawati B. Hubungan Jumlah dan Indeks Trombosit (MPV, PDW, P-LCR, dan Plateletcrit) dengan D-Dimer pada Pasien COVID-19 [Internet]. Available from: <https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/MedArt>
54. Williams O, Sergent SR. Histology, Platelets. StatPearls NCBI. 2024.
55. Jaglal M, Laber DA, Patel AK, Haider M, Eatrises J, Visweshwar N, et al. A Meta-Analysis on the Efficacy of Thrombopoietin (TPO) Agonists in Reducing the Need of Platelet Transfusion before Procedures in Chronic Liver Disease Patients. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):2108–2108.
56. Murtasyidah A, Indrasari YN. Acute Megakaryoblastic Leukemia. *Indo J Clin Pathol Med Lab*. 2019 Apr 25;25(3):364–71.
57. Geddis AE. Megakaryopoiesis. *Semin Hematol*. 2010 Jul;47(3):212–9.
58. Wang J, Li L, Yu F, Zhang J, Mao L, Chen B, et al. Development and validation of platelet-to-albumin ratio as a clinical predictor for diffuse large B-cell lymphoma. *Front Oncol*. 2023 Jun 8;13.
59. Lin RJ, Afshar-Kharghan V, Schafer AI. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion. *Blood*. 2014 Jul 10;124(2):184–7.
60. Giannakeas V, Kotsopoulos J, Cheung MC, Rosella L, Brooks JD, Lipscombe L, et al. Analysis of Platelet Count and New Cancer Diagnosis Over a 10-Year Period. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 11;5(1):e2141633.
61. Soomro Z, Youssef M, Yust-Katz S, Jalali A, Patel AJ, Mandel J. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2020 Oct;12(10):6253–63.
62. Aziz M, Iheanacho F, Hashmi MF. Physiology, Antibody. StatPearls NCBI. 2024.
63. Justiz Vaillant AA, Jamal Z, Patel P, Ramphul K. Immunoglobulin. StatPearls NCBI. 2024.
64. Hall JE. Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. 12th ed. Saunders; 2011.
65. Škunca Ž. B Cell Lymphomagenesis. In: Normal and Malignant B-Cell. IntechOpen; 2020.
66. Geuna M, Riccardo B, Cignetti A, Santoro N, Gueli A, Elia AR, et al. Normal Circulating B Cells Are Markedly Reduced in Follicular Lymphoma and Diffuse Large B Cell Lymphoma at Diagnosis. *Blood*. 2014 Dec 6;124(21):2970–2970.

67. Rajendiran A, Tenbrock K. Regulatory T cell function in autoimmune disease. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100130.
68. Song JY, Nwangwu M, He TF, Zhang W, Meawad H, Bedell V, et al. Low T-cell proportion in the tumor microenvironment is associated with immune escape and poor survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2023 Jan 12;108(8):2167–77.
69. Ravindra R, Ramamurthy P, Aslam S SM, Kulkarni A, K S, Ramamurthy PS. Platelet Indices and Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR) as Markers for Predicting COVID-19 Infection Severity. *Cureus.* 2022 Aug 20;
70. Seo J, Kim WS, Kim JS, Kim SJ, Lee JH, Hong JS, et al. Platelet to lymphocyte ratio (PLR) retains independent prognostic significance in advanced stage marginal zone lymphoma patients treated with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone combination chemotherapy (R-CVP): Consortium for Improving Survival of Lymphoma trial. *Blood Res.* 2017;52(3):200.
71. Onagi H, Horimoto Y, Sakaguchi A, Ikarashi D, Yanagisawa N, Nakayama T, et al. High platelet-to-lymphocyte ratios in triple-negative breast cancer associates with immunosuppressive status of TILs. *Breast Cancer Res.* 2022 Oct 10;24(1):67.
72. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med.* 2019 Jul 1;39(4):345–57.
73. Horowitz NA, Brenner B. Thrombosis in hematological malignancies: mechanisms and implications. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:S58–62.
74. Jamil A MSKR. Lymphoma. *StatPearls NCBI;* 2023.
75. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022 Jul 22;36(7):1720–48.
76. Rodrigues WF, Miguel CB, Abreu MCM de, Neto JM, Oliveira CJF. Potential Associations between Vascular Biology and Hodgkin's Lymphoma: An Overview. *Cancers (Basel).* 2023 Nov 6;15(21):5299.
77. Jhatial MA, Khan M, Rab S ur, Shaikh N, Loohana C, Imam SW. Outcomes of Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma After Gemcitabine-Based Second Salvage Chemotherapy: A Single-Center Study. *Cureus.* 2021 Nov 18;

78. Wang SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol.* 2023 Nov;60(5):255–66.
79. Mörth C, Valachis A, Abu Sabaa A, Marshall K, Hedström G, Flogegård M, et al. Autoimmune disease in patients with diffuse large B-cell lymphoma: occurrence and impact on outcome. *Acta Oncol (Madr).* 2019 Aug 3;58(8):1170–7.
80. Berhan A, Bayleyegn B, Getaneh Z. HIV/AIDS Associated Lymphoma: Review. *Blood Lymphat Cancer.* 2022 Apr;Volume 12:31–45.
81. Francisco LFV, da Silva RN, Oliveira MA, dos Santos Neto MF, Gonçalves IZ, Marques MMC, et al. Occupational Exposures and Risks of Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2023 May 4;15(9):2600.
82. Miao Y, Medeiros LJ, Xu-Monette ZY, Li J, Young KH. Dysregulation of Cell Survival in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Front Oncol.* 2019 Mar 1;9.
83. Slomp A, Peperzak V. Role and Regulation of Pro-survival BCL-2 Proteins in Multiple Myeloma. *Front Oncol.* 2018 Nov 20;8.
84. Voropaeva EN, Pospelova TI, Voevoda MI, Maksimov VN, Orlov YL, Seregina OB. Clinical aspects of TP53 gene inactivation in diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Med Genomics.* 2019 Mar 13;12(S2):35.
85. Liu S, Liu T, Jiang J, Guo H, Yang R. p53 mutation and deletion contribute to tumor immune evasion. *Front Genet.* 2023 Feb 20;14.
86. de Carvalho PS, Leal FE, Soares MA. Clinical and Molecular Properties of Human Immunodeficiency Virus-Related Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 2021 Apr 29;11.
87. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. Genetics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2018 May 24;131(21):2307–19.
88. Insuasti-Beltran G, D. Hsi E. Diffuse Large B-Cell Lymphomas: From Morphology to Genomic Profiling. In: *Lymphoma - Recent Advances [Working Title].* IntechOpen; 2022.
89. Vodicka P, Klener P, Trneny M. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Early Patient Management and Emerging Treatment Options. *Onco Targets Ther.* 2022 Dec;Volume 15:1481–501.
90. Alamer F, Alamir A, Alqahtani A, Alkabli AM, Alshabib H, Damlaj M. Validation of the International Prognostic Index and Subsequent Revisions

- for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients From the Middle East and North Africa Region. *Cureus*. 2020 Aug 9;
91. Maurer MJ. The International Prognostic Index in aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2023 Nov 1;108(11):2874–9.
 92. Jin S, Xie L, You Y, He C, Li X. Development and validation of a nomogram to predict B-cell primary thyroid malignant lymphoma-specific survival: A population-based analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 11;13.
 93. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. *Am J Cancer Res*. 2021;11(4):1121–31.
 94. Lemeshow S HDKJLS. Adequacy of Sample Size in Health Studies. Chichester: John Wiley & Sons on behalf of the World Health Organization; 1990.
 95. Afacan Öztürk Hb, Albayrak M, Yildiz A, Maral S, Cömert P, Sağlam B, et al. The Prognostic Value of Blood Count Parameters in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Akd Med J*. 2021 Mar 4;7(1).
 96. Thewes B, Rietjens JAC, van den Berg SW, Compen FR, Abrahams H, Poort H, et al. One way or another: The opportunities and pitfalls of self-referral and consecutive sampling as recruitment strategies for psycho-oncology intervention trials. *Psychooncol*. 2018 Aug 29;27(8):2056–9.
 97. Maltoni R, Ravaioli S, Bronte G, Mazza M, Cerchione C, Massa I, et al. Chronological age or biological age: What drives the choice of adjuvant treatment in elderly breast cancer patients? *Transl Oncol*. 2022 Jan;15(1):101300.
 98. Reale C, Invernizzi F, Panteghini C, Garavaglia B. Genetics, sex, and gender. *J Neurosci Res*. 2023 May 9;101(5):553–62.
 99. Chudasama Y V, Khunti K, Davies MJ. Clustering of comorbidities. *Future Healthc J*. 2021 Jul;8(2):e224–9.
 100. Raharjo B, Hadi S. High Fluorescent Lymphocyte Count Examination In Dengue Hemorrhagic Patients With Sysmex Xn-1000 Hematology Analyzer. *Indo J Clin Pathol Med Lab*. 2019 Apr 13;25(2):207–10.
 101. Budczies J, Klauschen F, Sinn B V., Györfy B, Schmitt WD, Darb-Esfahani S, et al. Cutoff Finder: A Comprehensive and Straightforward Web Application Enabling Rapid Biomarker Cutoff Optimization. *PLoS One*. 2012 Dec 14;7(12):e51862.

102. Mandrekar JN. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *J Thorac Oncol*. 2010 Sep;5(9):1315–6.
103. Tustumi F. Choosing the most appropriate cut-point for continuous variables. *Rev Col Bras Cir*. 2022;49.
104. de la Rubia JM. Standardized Distance from the Mean to the Median as a Measure of Skewness. *Open J Stat*. 2023;13(03):359–78.
105. Theodorus, Hidayat R, Handayati D. *Protokol Penelitian Observasional & Analisis Data Dengan SPSS (Analisis Bivariate, Multivariate, ROC, dan Analisis Kesintasan)*. Palembang: IKAFI Cabang Palembang; 2017.
106. Dahlan S. *Analisis Survival: Dasar-Dasar Teori dan Aplikasi dengan Program SPSS*. 11th ed. Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2012.
107. Canova S, Cortinovis DL, Ambrogi F. How to describe univariate data. *J Thorac Dis*. 2017 Jun;9(6):1741–3.
108. Bertani A, Di Paola G, Russo E, Tuzzolino F. How to describe bivariate data. *J Thorac Dis*. 2018 Feb;10(2):1133–7.
109. Landler L, Ruxton GD, Malkemper EP. The multivariate analysis of variance as a powerful approach for circular data. *Mov Ecol*. 2022 Dec 27;10(1):21.
110. Florkowski CM. Sensitivity, specificity, receiver-operating characteristic (ROC) curves and likelihood ratios: communicating the performance of diagnostic tests. *Clin Biochem Rev*. 2008 Aug;29 Suppl 1(Suppl 1):S83-7.
111. Wu L, Zou S, Wang C, Tan X, Yu M. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Dec 27;19(1):125.
112. Dunn SE, Perry WA, Klein SL. Mechanisms and consequences of sex differences in immune responses. *Nat Rev Nephrol*. 2024 Jan 22;20(1):37–55.
113. Calixte R, Ye Z, Haq R, Aladhamy S, Camacho-Rivera M. Demographic and Social Patterns of the Mean Values of Inflammatory Markers in U.S. Adults: A 2009–2016 NHANES Analysis. *Diseases*. 2023 Jan 20;11(1):14.
114. Liu D, Czigan Z, Heij LR, Bouwense SAW, van Dam R, Lang SA, et al. The Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 16;14(2):438.
115. Harrysson S, Eloranta S, Ekberg S, Enblad G, El-Galaly TC, Sander B, et al. Outcomes of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and

- influence of chimaeric antigen receptor T trial eligibility criteria in second line—A population-based study of 736 patients. *Br J Haematol.* 2022 Jul 25;198(2):267–77.
116. Maerevoet M, Zijlstra JM, Follows G, Casasnovas RO, Vermaat JSP, Kalakonda N, et al. Survival among patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma treated with single-agent selinexor in the SADAL study. *J Hematol Oncol.* 2021 Dec 16;14(1):111.
 117. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017 Oct 19;130(16):1800–8.
 118. Bakhshi TJ, Georgel PT. Genetic and epigenetic determinants of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2020 Dec 4;10(12):123.
 119. Dwianingsih EK, Indrawati, Hardianti MS, Malueka RG, Iswar RR, Sutapa SA, et al. Histopathological Features of Lymphoma in Yogyakarta, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(9):4213–6.
 120. Snak Y, Indrawati, Widayati K, Arfian N, Anggorowati N. Molecular Subtypes, Apoptosis and Proliferation Status in Indonesian Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 Jan 27;19(1):185–91.
 121. Bhagat J, Singh N, Shimada Y. Southeast Asia’s environmental challenges: emergence of new contaminants and advancements in testing methods. *Front Toxicol.* 2024 Feb 27;6.
 122. Wästerlid T, Murphy S, Villa D, El-Galaly TC. Diffuse large B-cell lymphoma among the elderly: a narrative review of current knowledge and future perspectives. *Ann Lymphoma.* 2022 Jun;6:6–6.
 123. Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *Korean J Hematol.* 2012;47(2):92.
 124. Balikó A, Szakács Z, Kajtár B, Ritter Z, Gyenesei A, Farkas N, et al. Clinicopathological analysis of diffuse large B-cell lymphoma using molecular biomarkers: a retrospective analysis from 7 Hungarian centers. *Front Oncol.* 2023;13:1224733.
 125. Chen B, Mao T, Qin X, Zhang W, Watanabe N, Li J. Role of estrogen receptor signaling pathway-related genes in diffuse large B-cell lymphoma and identification of key targets via integrated bioinformatics analysis and experimental validation. *Front Oncol.* 2022 Nov 29;12.

126. Motlani V, Motlani G, Pamnani S, Sahu A, Acharya N. Endocrine Changes in Postmenopausal Women: A Comprehensive View. *Cureus*. 2023 Dec;15(12):e51287.
127. Yodi, Anggorowati N, Indrawati. Hubungan Prevalensi Subtipe Molekuler ABC/GCB dengan Karakteristik Klinis Pasien Diffuse Large B-Cell Lymphoma Di RSUP Sardjito Tahun 2012-2014. [Yogyakarta]: Universitas Gajah Mada; 2016.
128. Vannata B, Zucca E. Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies. *Chin Clin Oncol*. 2015 Mar;4(1):10.
129. Maharani Tasyandita R, Yulianti H, Suryawathy Hernowo B. Clinical and Histopathological Features of Non-Hodgkin Lymphoma in Gastrointestinal System at RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung 2018-2020. *Majalah Patologi Indonesia*. 2023 Feb 1;32(1).
130. Kusuma VP, Vidyani A. Diffuse large B-cell lymphoma from duodenal with hematemesis, melena, and obstruction jaundice symptoms: A rare case. *Int J Surg Case Rep*. 2023 Dec;113:109046.
131. Kashyap R, Rai Mittal B, Manohar K, Balasubramanian Harisankar CN, Bhattacharya A, Singh B, et al. Extranodal manifestations of lymphoma on [¹⁸F]FDG-PET/CT: a pictorial essay. *Cancer Imag*. 2011 Nov 26;11(1):166–74.
132. Varedi D, Maan P, Bruckner JJ, Carlson M, Wei J, Bhanu S, et al. Enlarging premaxillary mass: A unique manifestation of extranodal diffuse B-cell lymphoma. *Radiol Case Rep*. 2023 Oct;18(10):3759–63.
133. Candelaria-Hernández M, Oñate-Ocaña L, Corona-Herrera J, Barrera-Carmona C, Ponce-Martínez M, Gutiérrez-Hernández O, et al. Clinical characteristics of primary extranodal versus nodal diffuse large B-Cell Lymphoma: A retrospective cohort study in a cancer center. *Rev de inv clin*. 2020 Jan 27;71(5).
134. Probowati W, Purwanto I, Anggorowati N, Setiawan SA, Bagaskoro MR, Dinantia N, et al. Cell of Origin Based on Hans' Algorithm as Prognostic Factor in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Clinicopathologic and Survival Study. *Asian Pac J Cancer Care*. 2022 Mar 27;7(1):71–8.
135. Chen BJ, Fend F, Campo E, Quintanilla-Martinez L. Aggressive B-cell lymphomas—from morphology to molecular pathogenesis. *Ann Lymphoma*. 2019 Jan;3:1–1.
136. Xie Y, Pittaluga S, Jaffe ES. The histological classification of diffuse large B-cell lymphomas. *Semin Hematol*. 2015 Apr;52(2):57–66.

137. Istiadi H, Sadhana U, Puspasari D, Miranti IP, Karlowee V, Listiana DE, et al. Role of Cell-Origin Profiling Using Immunohistochemistry to Predict the Survival of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Indonesia. *Yonago Acta Med.* 2021;64(2):200–6.
138. Hawkes EA, Barraclough A, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2022 Feb 10;139(6):822–34.
139. Wåsterlid T, Mohammadi M, Smedby KE, Glimelius I, Jerkeman M, Bottai M, et al. Impact of comorbidity on disease characteristics, treatment intent and outcome in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish lymphoma register study. *J Intern Med.* 2019 Apr 8;285(4):455–68.
140. Grogg KL, Miller RF, Dogan A. HIV infection and lymphoma. *J Clin Pathol.* 2007 Dec;60(12):1365–72.
141. Yadav SS, Nair RR, Singh K. Editorial: Cause or effect: role of inflammation in metabolic disorder. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jan 26;15.
142. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019;18(3):121–6.
143. Chen LP, Lin SJ, Yu MS. Prognostic Value of Platelet Count in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012 Feb;12(1):32–7.
144. Rokkam V, Killeen R, Kotagiri R. Secondary Thrombocytosis. *StatPearls NCBI.* 2023;
145. Alhurayri F, Porter E, Douglas-Louis R, Minejima E, Wardenburg JB, Wong-Beringer A. Increased Risk of Thrombocytopenia and Death in Patients with Bacteremia Caused by High Alpha Toxin-Producing Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Toxins (Basel).* 2021 Oct 14;13(10):726.
146. Satria RD, Jhan MK, Chen CL, Tseng PC, Wang YT, Lin CF. Elevated TNF- α Induces Thrombophagocytosis by Mononuclear Cells in ex vivo Whole-Blood Co-Culture with Dengue Virus. *J Inflamm Res.* 2022 Mar; Volume 15:1717–28.
147. Talaulikar D, Choudhury A, Shadbolt B, Brown M. Lymphocytopenia as a prognostic marker for diffuse large B cell lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 2008 Jan;49(5):959–64.
148. Bilgin YM, Castel R. *MYC* -Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Leukemic Phase at Presentation: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *J Hematol.* 2021 Apr;10(2):80–2.

149. Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. *Blood*. 2014 Mar 13;123(11):1647–57.
150. Devi A, Thielemans L, Ladikou EE, Nandra TK, Chevassut T. Lymphocytosis and chronic lymphocytic leukaemia: investigation and management. *Clin Med (Lond)*. 2022 May;22(3):225–9.
151. Sedrak MS, Cohen HJ. The Aging-Cancer Cycle: Mechanisms and Opportunities for Intervention. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023 Jul 8;78(7):1234–8.
152. Yıldırım M, Kaya V, Demirpençe Ö, Paydaş S. The role of gender in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab-containing regimens: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2015 Aug 12;11(4):708–14.
153. Zhao P, Zang L, Zhang X, Chen Y, Yue Z, Yang H, et al. Novel prognostic scoring system for diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Lett*. 2018 Feb 6;
154. Cho MC, Chung Y, Jang S, Park CJ, Chi HS, Huh J, et al. Prognostic impact of germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of bone marrow involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Medicine*. 2018 Nov;97(45):e13046.
155. Roschewski M, Phelan JD, Wilson WH. Molecular Classification and Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *Cancer J*. 2020;26(3):195–205.
156. Møller MB, Christensen BE, Pedersen NT. Prognosis of localized diffuse large B-cell lymphoma in younger patients. *Cancer*. 2003 Aug 4;98(3):516–21.
157. Vrabac D, Smit A, Rojansky R, Natkunam Y, Advani RH, Ng AY, et al. DLBCL-Morph: Morphological features computed using deep learning for an annotated digital DLBCL image set. *Sci Data*. 2021 May 20;8(1):135.
158. Epperla N, Vaughn JL, Othus M, Hallack A, Costa LJ. Recent survival trends in diffuse large B-cell lymphoma--Have we made any progress beyond rituximab? *Cancer Med*. 2020 Aug;9(15):5519–25.
159. Wan M, Zhang W, Huang H, Fang X, Chen Y, Tian Y, et al. Development and validation of a novel prognostic nomogram for advanced diffuse large B cell lymphoma. *Clin Exp Med*. 2024 Mar 30;24(1):64.
160. Nair R, Bhurani D, Rajappa S, Kapadia A, Reddy Boya R, Sundaram S, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Presentation and Treatment Outcomes From the OncoCollect Lymphoma Registry. *Front Oncol*. 2022 Feb 2;11.

161. Popa MA, Wallace KJ, Brunello A, Extermann M, Balducci L. Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2014 Jul;5(3):307–14.
162. Lehman H, Ballou M. Immune Compromise Due to Metabolic Disorders. In: *Stiehm's Immune Deficiencies*. Elsevier; 2014. p. 823–34.
163. Qi X, Chen J, Wei S, Ni J, Song L, Jin C, et al. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2023 Nov 23;13(11):e074874.