

SKRIPSI

**HUBUNGAN SUBTIPE MOLEKULER *DIFFUSE LARGE B-CELL*
LYMPHOMA DENGAN ANEMIA DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG TAHUN 2017 - 2021**



ANGGA FEBRIYANTO

04011181924014

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2022

SKRIPSI

**HUBUNGAN SUBTIPE MOLEKULER *DIFFUSE LARGE B-CELL*
LYMPHOMA DENGAN ANEMIA DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG TAHUN 2017 - 2021**

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh

Gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked)



OLEH

ANGGA FEBRIYANTO

04011181924014

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

SKRIPSI

**HUBUNGAN SUBTIPE MOLEKULER *DIFFUSE LARGE B-CELL*
LYMPHOMA DENGAN ANEMIA DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG TAHUN 2017 - 2021**

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh

Gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked)



OLEH

ANGGA FEBRIYANTO

04011181924014

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

Hubungan Subtipe Molekuler *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* dengan Anemia di
RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2017 - 2021

Oleh:

ANGGA FEBRIYANTO
04011181924014

SKRIPSI

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

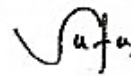
Palembang, 22 Desember 2022
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

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




.....

Pembimbing II
dr. Soilia Fertilita, M.Imun
NIP. 198310082015042002



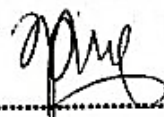
.....

Penguji I
dr. Wresnindyatsih, Sp.PA(K), M.Kes
NIP. 197108022002122001



.....

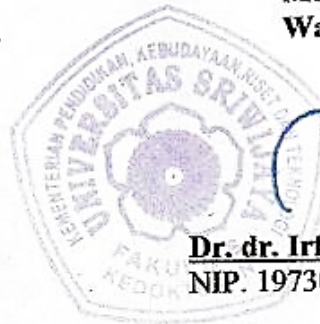
Penguji II
dr. Phey Liana, Sp.PK
NIP. 198108032006042001



.....

Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter

Mengetahui,
Wakil Dekan I



Dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Hubungan Subtipe Molekuler *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* dengan Anemia di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2017-2021” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 22 Desember 2022.

Palembang, 22 Desember 2022

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

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

NIP. 196312101991032002


.....

Pembimbing II

dr. Soilia Fertilita, M.Imun

NIP. 198310082015042002

Suta:
.....

Penguji I

dr. Wresnindyatsih, Sp.PA(K), M.Kes

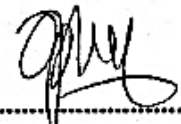
NIP. 197108022002122001


.....

Penguji II

dr. Phey Liana, Sp.PK

NIP. 198108032006042001


.....

Koordinator Program Studi

Pendidikan Dokter

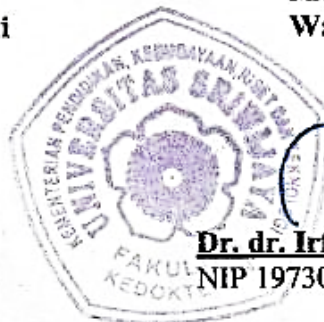


Dr. Susilawati, M.Kes

NIP 19780227 201012 2 001

Mengetahui,

Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked

NIP 19730613 199903 1 001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Angga Febriyanto
NIM : 04011181924014
Judul : Hubungan Subtipe Molekuler *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* dengan Anemia di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2017-2021

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, 22 Desember 2022



Angga Febriyanto

ABSTRAK

HUBUNGAN SUBTIPE MOLEKULER *DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA* DENGAN ANEMIA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG TAHUN 2017 - 2021

(Angga Febriyanto, Desember 2022. 109 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: *Diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) merupakan neoplasma sel-B sedang atau besar yang pola pertumbuhannya secara difus dengan inti besar. Sekitar 30-40 % kasus limfoma merupakan DLBCL. Berdasarkan fitur molekuler dan *cell of origin* (COO), DLBCL dibagi menjadi sub tipe *germinal center B-cell* (GCB) dan *activated B-cell* (ABC) / *non-germinal center B-cell* (non-GCB). Anemia menjadi salah satu kondisi klinis yang sering menyertai limfoma. Anemia pada limfoma dikaitkan dengan prognostik yang lebih buruk. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan sub tipe molekuler DLBCL dengan anemia.

Metode: Penelitian ini adalah jenis penelitian *cross-sectional*, dengan sampel adalah semua pasien yang terdiagnosis DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2017-2021 sesuai kriteria yang ditentukan. Data hemoglobin (Hb) yang diambil adalah hasil pemeriksaan Hb paling awal pasien sebelum dilakukan biopsi.

Hasil: Dari 93 sampel, kasus DLBCL tinggi pada kelompok usia <60 tahun (64,5%), jenis kelamin laki-laki (58,1%), lokasi ektranodal (72%), varian sentroblastik (75,3%), dan sub tipe non-GCB (75,3%). Anemia terjadi pada 76,3% kasus. Derajat *mild* (69%) memiliki proporsi yang paling tinggi. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara sub tipe molekuler DLBCL baik dengan status anemia ($p= 0,97$) maupun dengan derajat anemia ($p= 0,97$).

Kesimpulan: Berdasarkan hasil penelitian, tidak terdapat hubungan yang bermakna sub tipe molekuler DLBCL dengan status anemia dan derajat anemia.

Kata Kunci: DLBCL, SUBTIPE MOLEKULER, GCB, NON-GCB, ANEMIA.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA MOLECULAR SUBTYPE WITH ANEMIA AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG YEAR 2017 – 2021

(Angga Febriyanto, Desember 2022. 109 pages)
Medical Faculty of Sriwijaya University

Background: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a medium or large B-cell neoplasm with a diffuse growth pattern with a large nucleus. About 30-40% of lymphoma cases are DLBCL. Based on molecular and cell of origin (COO) features, DLBCL is divided into germinal center B-cell (GCB) and activated B-cell (ABC) / non-germinal center B-cell (non-GCB) subtypes. Anemia is one of the clinical conditions that often accompanies lymphoma. Anemia in lymphoma is associated with a worse prognostic. The purpose of this study was to determine the relationship between DLBCL molecular subtypes and anemia.

Methods: This study was a cross-sectional study, with samples of all patients diagnosed with DLBCL at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang in 2017-2021 according to the specified criteria. The hemoglobin (Hb) data taken is the result of the patient's earliest Hb examination before the biopsy is performed.

Results: Of the 93 samples, high DLBCL cases were in the age group <60 years (64.5%), male sex (58.1%), extranodal location (72%), centroblastic variant (75.3%), and non-GCB subtype (75.3%). Anemia occurred in 76.3% of cases. The mild grade (69%) has the highest proportion. There was no significant relationship between DLBCL molecular subtypes with either anemia status ($p= 0.97$) or grade of anemia ($p= 0.97$).

Conclusion: Based on the results of the study, there is no significant relationship between DLBCL molecular subtypes and anemia status and grade of anemia.

Keywords: DLBCL, MOLECULAR SUBTYPE, GCB, NON-GCB, ANEMIA.

RINGKASAN

PENDIDIKAN DOKTER UMUM, FAKULTAS KEDOKTERAN,
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 22 Desember 2022

Angga Febriyanto; Dibimbing oleh dr. Krisna Murti, Sp.PA(K), M.Biotech.Stud., Ph.D.,
dan dr. Soilia Fertilita, M. Imun.

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.
xxii + 87 halaman, 12 tabel, 17 gambar, 7 lampiran

RINGKASAN

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) merupakan neoplasma sel-B sedang atau besar yang pola pertumbuhannya secara difus dengan inti besar. Sekitar 30-40 % kasus limfoma merupakan DLBCL. Berdasarkan fitur molekuler dan *cell of origin* (COO), DLBCL dibagi menjadi sub tipe *germinal center B-cell* (GCB) dan *activated B-cell* (ABC) / *non-germinal center B-cell* (non-GCB). Anemia menjadi salah satu kondisi klinis yang sering menyertai limfoma. Anemia pada limfoma dikaitkan dengan prognostik yang lebih buruk. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan sub tipe molekuler DLBCL dengan anemia.

Penelitian ini adalah jenis penelitian *cross-sectional*, dengan sampel adalah semua pasien yang terdiagnosis DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2017-2021 sesuai kriteria yang ditentukan. Data hemoglobin (Hb) yang diambil adalah hasil pemeriksaan Hb paling awal pasien sebelum dilakukan biopsi.

Dari 93 sampel, kasus DLBCL tinggi pada kelompok usia <60 tahun (64,5%), jenis kelamin laki-laki (58,1%), lokasi ektranodal (72%), varian sentroblastik (75,3%), dan sub tipe non-GCB (75,3%). Anemia terjadi pada 76,3% kasus. Derajat *mild* (69%) memiliki proporsi yang paling tinggi. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara sub tipe molekuler DLBCL baik dengan status anemia ($p= 0,97$) maupun dengan derajat anemia ($p= 0,97$).

Berdasarkan hasil penelitian, tidak terdapat hubungan yang bermakna sub tipe molekuler DLBCL dengan status anemia dan derajat anemia.

Kata Kunci: DLBCL, SUBTIPE MOLEKULER, GCB, NON-GCB, ANEMIA.

SUMMARY

STUDY PROGRAM OF MEDICAL EDUCATION, FACULTY OF MEDICINE,
SRIWIJAYA UNIVERSITY

Scientific paper in the form of a Skripsi, December 22, 2022

Angga Febriyanto; supervised by dr. Krisna Murti, Sp.PA(K), M.Biotech.Stud.,
Ph.D., and dr. Soilia Fertilita, M. Imun.

Study Program of Medical Education, Faculty of Medicine, Sriwijaya University.

xxii + 87 pages, 12 tables, 17 images, 7 attachments

SUMMARY

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a moderate to large B-cell neoplasm with a diffuse growth pattern with a large nucleus. About 30-40% of lymphoma cases are DLBCL. Based on molecular and cell of origin (COO) features, DLBCL is divided into germinal center B-cell (GCB) and activated B-cell (ABC) / non-germinal center B-cell (non-GCB) subtypes. Anemia is one of the clinical conditions that often accompanies lymphoma. Anemia in lymphoma is associated with a worse prognostic. The purpose of this study was to determine the relationship between DLBCL molecular subtypes and anemia.

This study is a cross-sectional study, with samples of all patients diagnosed with DLBCL at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang in 2017-2021 according to the specified criteria. The hemoglobin (Hb) data taken is the result of the patient's earliest Hb examination before the biopsy is performed.

Of the 93 samples, high DLBCL cases were in the age group <60 years (64.5%), male sex (58.1%), extranodal location (72%), centroblastic variant (75.3%), and subtype non-GCB (75.3%). Anemia occurred in 76.3% of cases. The mild grade (69%) has the highest proportion. There was no significant relationship between DLBCL molecular subtypes with either anemia status ($p= 0.97$) or grade of anemia ($p= 0.97$).

Based on the results of the study, there was no significant relationship between DLBCL molecular subtypes and anemia status and grade of anemia.

Keywords: DLBCL, MOLECULAR SUBTYPE, GCB, NON-GCB, ANEMIA.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah Subhanahu Wa ta'ala karena atas limpahan rahmat, karunia dan anugerah-Nya, alhamdulillah skripsi dengan judul “Hubungan Subtipe *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* dengan Anemia di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2017 – 2021” dapat terselesaikan dengan lancar dan sesuai waktu yang diharapkan. Laporan penelitian skripsi ini adalah sebagai salah satu syarat bagi penulis dalam mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penulis menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya terkhusus kepada

1. Kedua orang tua yaitu Bapak Suliyanto dan Ibu Winarti, kedua saudara penulis, Piyan dan Alesia, serta keluarga penulis yang tidak bisa disebutkan satu per satu. Terima kasih atas segala perjuangan, dukungan, dan doanya.
2. dr. Krisna Murti, Sp.PA(K), M.Biotech.Stud., Ph.D. selaku pembimbing 1 dan dr. Soilia Fertilita, M. Imun, selaku pembimbing 2. Terimakasih atas segala arahan dan bimbingannya.
3. dr.Wresnindyatsih, Sp.PA(K), M.Kes. selaku penguji 1 dan dr.Phey Liana, Sp.PK, selaku penguji 2. Terimakasih atas segala masukan, kritik dan sarannya.
4. dr. Neti, Sp.PA, dan teman-teman yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu. Terimakasih atas segala bantuan dan dukungannya dalam proses penyusunan laporan skripsi ini.

Kritik serta saran sangat penulis harapkan, tentunya yang sifatnya membangun yaitu sebagai upaya untuk perbaikan skripsi ini sehingga dapat menjadi lebih baik. Penulis juga berharap agar hasil dari skripsi ini, kedepannya dapat benar-benar memberikan manfaat yang berarti.

Palembang, 22 Desember 2022

Angga Febriyanto

DAFTAR ISI

Isi	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERSETUJUAN	v
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
RINGKASAN	ix
SUMMARY	x
KATA PENGANTAR	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	3
1.5.2 Manfaat Tatalaksana.....	4
1.5.3 Manfaat Lain.....	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Sistem Limfatik.....	5
2.1.1 Limfe dan Pembuluh Limfatik	5
2.1.2 Organ Limfoid	7
2.1.2.1 Organ Limfoid Primer	7
A. Sumsum Tulang.....	7
B. Timus.....	9
2.1.2.2 Organ Limfoid Skunder	11
A. Lymph Nodes / Kelenjar Getah Bening.....	11
B. Spleen	13
C. Tonsil palatina	14
D. <i>Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT)</i>	16
2.2 Sel Limfosit B.....	17
2.3 Limfoma Non-Hodgkin	18
2.3.1 Definisi	18
2.3.2 Etiologi dan Faktor Risiko	19
2.3.3 Derajat	20
2.4 DLBCL	21
2.4.1 Definisi	21
2.4.2 Epidemiologi	21
2.4.3 Etiologi dan Faktor Risiko	22
2.4.4 Morfologi.....	22
2.4.4.1 Varian Sentroblastik.....	22
2.4.4.2 Varian Imunoblastik.....	23
2.4.4.3 Varian Anaplastik.....	24
2.4.5 Patogenesis	25
3.3.2.1 Mekanisme Perubahan Genetik DLBCL.....	25
3.3.2.2 Lesi Genetik pada GCB DLBCL	29

3.3.2.3 Lesi Genetik pada Non-GCB DLBC.....	31
2.4.6 Manifestasi Klinis.....	33
2.4.7 Subtipe Molekuler DLBCL.....	33
2.4.8 Diagnosis.....	36
2.4.9 Prognosis.....	36
2.5 Anemia.....	38
2.5.1 Definisi.....	38
2.5.2 Kriteria Anemia.....	38
2.5.3 Derajat Anemia.....	38
2.5.4 Etiologi dan Klasifikasi Anemia.....	39
2.5.5 Manifestasi Klinis.....	40
2.5.6 Diagnosis.....	42
2.5.7 Prognosis Anemia.....	44
2.6 Anemia pada DLBCL.....	44
2.7 Kerangka Teori.....	48
2.8 Kerangka Konsep.....	49
BAB III METODE PENELITIAN.....	50
3.1 Jenis Penelitian.....	50
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	50
3.3 Populasi dan Sampel penelitian.....	50
3.3.1 Populasi.....	50
3.3.2 Sampel.....	50
3.3.2.1 Besar Sampel Minimal.....	51
3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel.....	51
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	52
3.4 Varibel Penelitian.....	52
3.5 Definisi Operasional.....	53
3.6 Pengumpulan Data.....	54
3.7 Pengolahan dan Analisis data.....	55

3.8 Alur Kerja Penelitian	56
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	57
4.1 Hasil Penelitian	57
4.1.1 Analisis Univariat.....	57
4.1.1.1 Distribusi Karakteristik Klinikohistopatologi DLBCL	58
4.1.1.2 Distribusi Frekuensi Anemia	59
4.1.2 Analisis Bivariat	60
4.2 Pembahasan	62
4.3 Keterbatasan penelitian.....	69
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	70
5.1 Kesimpulan	70
5.2 Saran	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN	77

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1 Lesi genetik	31
Tabel 2.2 Ekspresi genetik pada subtype DLBCL	33
Tabel 2.3 Kriteria anemia menurut <i>World Health Organization</i> (WHO).....	38
Tabel 2.4 Derajat dari kondisi anemia	38
Tabel 2.5 Klasifikasi anemia berdasarkan etiopatogenesis.....	39
Tabel 2.6 Klasifikasi anemia berdasarkan morfologi dan etiologi anemia	40
Tabel 3.1. Definisi Operasional.....	53
Tabel 4.1 Distribusi Karakteristik Klinikohistopatologi DLBCL.....	59
Tabel 4.2 Distribusi Status Anemia pada DLBCL.....	59
Tabel 4.3 Distribusi Derajat Anemia pada DLBCL.....	60
Tabel 4.4 Hubungan Subtipe Molekuler DLBCL dengan Status Anemia	61
Tabel 4.5 Hubungan subtipe molekuler DLBCL dengan derajat anemia	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Sistem Limfatik.....	5
Gambar 2.2 Struktur dan fungsi sistem limfatik.	6
Gambar 2.3 Hematopoiesis.	9
Gambar 2.4 Timus.	11
Gambar 2.5 Nodus limfa.....	12
Gambar 2.6 Morfologi Spleen.....	14
Gambar 2.7 Tonsil Palatina.	15
Gambar 2. 8 MALT.	16
Gambar 2.9 Maturasi dan seleksi sel B.	18
Gambar 2.10 Morfologi Varian Sentroblastik.....	23
Gambar 2.11 Morfologi Varian Imunoblas.	24
Gambar 2.12 Morfologi Varian Anaplastik.	25
Gambar 2.13 Asal Selular dan Lesi Genetik.	27
Gambar 2.14 Jalur Persinyalan yang Terganggu pada DLBCL.	30
Gambar 2.15 Jalur persinyalan yang terganggu pada ABC DLBCL.....	32
Gambar 2.16 Imnohistokimia Subtipe Molekuler DLBCL.	35
Gambar 2.17 Mekanisme anemia peradangan pada DLBCL.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Hasil Analisis SPSS	77
Lampiran 2. Sertifikat Etik	82
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian.....	83
Lampiran 4. Surat Selesai Penelitian.....	84
Lampiran 5. Lembar Persetujuan Skripsi	85
Lampiran 6. Lembar Cek Plagiarisme.....	86
BIODATA.....	87

DAFTAR SINGKATAN

ABC	: <i>Activated B-Cell</i>
AIDs	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrom</i>
ALCL	: <i>Anaplastik Large-Cell Lymphoma</i>
ALK	: <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
Amp	: <i>Amplification</i>
ASHM	: <i>Aberrant Somatic Hypermuation</i>
BCL6	: <i>B-Cell Lymphoma-6</i>
BCR	: <i>B-Cell Reseptor</i>
BLIMP1	: <i>B-Lymphocyte-Induced Maturation Protein 1</i>
BMP	: <i>Bone Marrow Puncture</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenetic Protein</i>
BMPR	: <i>Bone Morphogenetic Protein Reseptor</i>
CARD11	: <i>Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 11</i>
CDKN1A	: <i>Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1A</i>
COO	: <i>Central of Origin</i>
CSR	: <i>Class Switch Recombination</i>
D	: <i>Deletion</i>
DCs	: <i>Dendritic Cells</i>
DHL	: <i>Double-Hit Lymphoma</i>
DLBCL	: <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>
DMT-1	: <i>Divalent Metal Transporter-1</i>
DNA	: <i>Deoyribonucleic Acid</i>
DZ	: <i>Dark Zone</i>
ECAS	: <i>European Citizen Action Service</i>
ECOG	: <i>Electrocorticography</i>

ESMO	: <i>European Society For Medical Oncology</i>
EZH2	: <i>Enhancer Of Ziste Homolog</i>
FLIPI	: <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>
FOXP1	: <i>Forkhead Box-1</i>
GCB	: <i>Germinal Center B</i>
GECT1	: <i>Germinal Center B Cell-Expressed Transcript-1</i>
GLOBOCAN	: <i>Global Burden Of Cancer Study</i>
GNA13	: <i>Guanin Nucleotide-Alpha 13</i>
H&E	: <i>Hematoxylin-Eosin</i>
HAMP	: <i>Hepcidine Antimicrobial Peptide</i>
Hb	: <i>Hemoglobin</i>
HEV	: <i>High Endotel Venule</i>
HGAL	: <i>Human Germinal Associated-Lymphoma</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HL	: <i>Hodgkin Lymphoma</i>
HSC	: <i>Hematopoietik Stem Cell</i>
Ht	: <i>Hematokrit</i>
HTLV-1	: <i>Human T-Cell Lymphotropic Virus-1</i>
Ig	: <i>Imunoglobulin</i>
IGH	: <i>Immunoglobulin Heavy</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IFN- γ	: <i>Interferron-gamma</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IPI	: <i>International Prognostic Index</i>
IRF4	: <i>Interferon Regulatory Factor-4</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
LMO2	: <i>Lim Domain Only 2</i>

LZ	: <i>Light Zone</i>
M	: <i>Mutation</i>
MALT	: <i>Mucosa Associated Lymphoid-Tissue</i>
MCH	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
MCHC	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>
MCL	: <i>Mantle Cell Lymphoma</i>
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
MIPI	: <i>Mantle International Prognostic Index</i>
MPP	: <i>Multipoten Progenitor</i>
MUM1	: <i>Multiple Myeloma Oncogen-1</i>
MYC	: <i>Myelocytomatosis Oncogene</i>
MYD	: <i>Myeloid Differentiation Factor</i>
MZL	: <i>Marginal Zone Lymphoma</i>
NF- κ B	: <i>Nuklear Factor-Kappa B</i>
NHL	: <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
PALS	: <i>Periarteriolar Limfoid Sheath</i>
Pax5	: <i>Paired box-5</i>
PET-CT	: <i>Positron Emission Tomography-Computed Tomography</i>
Pre-BCR	: <i>Pre-B Cell Reseptor</i>
PTCL	: <i>Peripheral T-Cell Lymphoma</i>
PTEN	: <i>Phosphatase And Tensin Homolog</i>
RBC	: <i>Red Blood Cell</i>
R-CHOP	: <i>Rituximab Plus Cyclophospamide-Doxorubicin-Vincristine-Prednisone</i>
RHOA	: <i>Ras Homolog-A</i>
SCID	: <i>Severe Combined Immunodeficiency Disease</i>

SHL	: <i>Single-Hit Lymphoma</i>
SHM	: <i>Somatic Hypermutation</i>
SUV	: <i>Standart Uptake Value</i>
T4	: <i>Tiroksin</i>
TARC	: <i>Thymus And Activation-Regulated Chemokine</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-Beta</i>
TIBC	: <i>Total Iron Binding Capacity</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNFRSF	: <i>Tumor Necrosis Factor Reseptor Superfamily</i>
TSH	: <i>Tiroid Stimulating Hormon</i>
Tx	: <i>Translation</i>
VDJ	: <i>Variabel Diversity Joining</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Limfoma merupakan kelompok heterogen neoplasma ganas limfosit, yang bisa melibatkan jaringan limfa, sumsum tulang dan situs ektranodal.¹ Limfoma diklasifikasikan berdasarkan morfologi, molekuler, genetik, imunofenotip, dan gejala klinis. Secara umum limfoma diklasifikasikan menjadi *Hodgkin lymphoma* (HL) dan *non-Hodgkin lymphoma* (NHL).²

Dilansir dari *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) 2020, NHL memiliki angka kejadian yang jauh lebih tinggi dibanding HL. Tercatat sejumlah 544.352 kasus baru NHL di dunia untuk semua usia dengan kematian mencapai 259.793 kasus. Di Indonesia, kasus NHL juga jauh lebih banyak dibanding HL. Tahun 2020 NHL menempati urutan 7 kasus kanker terbanyak dengan 16.125 kasus dan 9.024 kasus kematian. Dalam kurun waktu 5 tahun terakhir sampai dengan tahun 2020 kasus NHL di Indonesia mencapai 43.175 kasus.^{3,4} Tipe *Diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) merupakan tipe yang paling umum dari NHL, yaitu sekitar 30%-40% pada kasus baru limfoma maligna.⁵

Diffuse large B-cell lymphoma merupakan suatu neoplasma sel limfoid B sedang atau besar yang intinya berukuran sama atau lebih besar dari makrofag normal, atau lebih dari dua kali ukuran limfosit normal, dengan pola pertumbuhan diffuse.⁶ Dengan melihat *cell of origin* (COO) dan fitur molekuler, DLBCL dibagi menjadi sub tipe *germinal center B-cell* (GCB) dan *activated B-cell (ABC) / non-germinal center B-cell* (Non-GCB).⁷

Anemia ditemukan sebagai salah satu kondisi klinis yang menyertai pasien limfoma. Anemia merupakan suatu kondisi dimana konsentrasi hemoglobin (Hb) lebih rendah dari batas normal sehingga tidak cukup untuk mensuplai kebutuhan

fisiologis individu.⁸ Birgegard *et al.* dalam penelitiannya menghitung 2.360 kasus di *European Citizen Action Service* (ECAS) dan didapatkan kejadian anemia-limfoma 45,3% pada awal registrasi dan 67,6% pada akhir penelitian. Moullet *et al.* dalam surveinya tentang anemia pada pasien NHL, didapatkan kejadian sejumlah 32% pada saat didiagnosis dan lebih tinggi pada limfoma agresif seperti DLBCL, *mantle cell lymphoma* (MCL) dan *peripheral T-cell lymphoma* (PTCL).⁹ Pada studi lain yang meneliti spektrum klinis pada orang dengan NHL, justru dilaporkan untuk kejadian anemia yaitu sebesar 90,4%.¹⁰

Anemia yang muncul pada penderita NHL bisa disebabkan adanya perdarahan, infeksi kronis, hemolitik autoimun, maupun penekanan hematopoiesis.⁸ Dalam penelitian yang dilakukan oleh Tahira Yasmeen *et al.* didapatkan anemia pada limfoma akibat penyakit kronis sebanyak 33.1%, anemia akibat keterlibatan sumsum tulang sebanyak 27.1%, anemia defisiensi besi 7.6% dan sisanya untuk anemia jenis lainnya.²

Penelitian yang dilakukan oleh Tahira Yasmeen *et al.* yang meneliti terkait frekuensi dan kasus anemia pada limfoma, didapatkan hasil bahwa dari total 408 pasien yang diperiksa, didapatkan 184 pasien mengalami anemia. Angka kejadian limfoma yaitu sebesar 201 kasus dengan angka kejadian anemia sebesar 53.23%, angka kejadian DLBCL sebesar 134 kasus dengan frekuensi terjadinya anemia sebesar 40.3%.² Pada penelitian yang dilakukan oleh Daniel Winarto *et al.* diketahui bahwa waktu survival rerata pada kelompok pasien limfoma dengan Hb < 10 g/dL sebesar 255 hari, sedangkan untuk kelompok pasien limfoma dengan Hb ≥ 10 g/dL yaitu sebesar 850 hari. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pasien NHL dengan Hb berada di bawah normal erat kaitannya dengan prognostik yang buruk.¹⁰

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

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan subtipe molekuler DLBCL dengan anemia di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2017 – 2021 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan subtipe molekuler DLBCL dengan anemia di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2017 – 2021.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui distribusi karakteristik klinikohistopatologi yang meliputi usia, jenis kelamin, subtipe, varian, dan lokasi tumor pasien DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2017 – 2021.
- b. Mengetahui distribusi anemia pada pasien DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2017 – 2021.
- c. Mengetahui distribusi derajat anemia pada pasien DLBCL di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2017 – 2021.
- d. Mengetahui hubungan subtipe molekuler DLBCL dengan status anemia.
- e. Mengetahui hubungan subtipe molekuler DLBCL dengan derajat anemia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan bisa menjadi bahan referensi serta tambahan sumber informasi ilmiah untuk penelitian–penelitian selanjutnya terkait hubungan

subtipe molekuler DLBCL dengan anemia. Diharapkan juga bisa menjadi sumber referensi bagi mahasiswa maupun pengajar yang membutuhkan hasil teori dari penelitian ini.

1.5.2 Manfaat Tatalaksana

Melalui hasil penelitian ini diharapkan para klinisi bisa menyikapi dengan baik kasus DLBCL dengan anemia, membantu dalam menentukan kemungkinan prognosis dan juga sasaran terapi yang tepat pada pasien dengan kasus DLBCL yang disertai anemia.

1.5.3 Manfaat Lain

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi tambahan informasi dan pengetahuan bagi masyarakat terkait kondisi DLBCL terutama yang terdiagnosis di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lewis WD, Lilly S, Jones K. Lymphoma: diagnosis and treatment. *AFP*. 2020;101(1):34–41.
2. Yasmeen T, Ali J, Khan K, Siddiqui N. Frequency and causes of anemia in lymphoma patients. *Pak J Med Sci*. 2019;35(1):61–5.
3. Ferlay J. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France : IARC. 2020.
4. Ferlay J. Global cancer observatory: cancer today. Lyon; France : IARC. 2021.
5. Matsumoto K, Fujisawa S, Ando T, Koyama M, Koyama S, Ishii Y, et al. Anemia associated with worse outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients: a single-center retrospective study. *Turk J Hematol*. 2018;133–46.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. special edition. IARC. Lyon; France: IARC; 2017. 2375–90 p.
7. Jamil A, Mukkamalla SKR. Lymphoma [Internet]. *StatPearls*. 2022. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809661>
8. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low and middle income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;15–31.
9. Shen J, Hao SG, Chen BB, Wang C. A multicenter investigation and analysis on anemia in lymphoma patients in Shanghai. *CJH*. 2020;41(2):123–7.
10. Winarto D, Made Renny A Rena N, Losen Adnyana W, Gede Dharmayuda T, Suega K, Made Bakta I. Kadar hemoglobin awal sebagai faktor prognostik penderita limfoma non-hodgkin (LNH) yang menjalani kemoterapi. *UJIM*. 2018;2(2):38–43.
11. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
12. Snell RS. *Anatomi klinik berdasarkan sistem*. Sugiharto L, Suwahjo A, Liestyawan YA, editors. Jakarta: EGC; 2011.
13. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*. 6th ed. Singapore: Elsevier; 2020.
14. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. *Gray's basic anatomy*. International. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2012.
15. Lucas D. Structural organization of the bone marrow and its role in hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2021;28(1):36–42.

16. Remien K, Jan A. Anatomy, head and neck, thymus [Internet]. StatPearls. 2020 [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539748/>
17. Eroschenko VP. [Indonesia] diFiore' atlas of histology with functional correlation (11th ed.). Vol. 66, Lippincott Williams & Wilkins. 2012.
18. Mörbe UM, Jørgensen PB, Fenton TM, von Burg N, Riis LB, Spencer J, et al. Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. *Mucosal Immunol*. 2021;14(4):793–802.
19. Hodge BD, Khorasani-Zadeh A. Anatomy, abdomen and pelvis, appendix. StatPearls. 2019.
20. Sapkota S, Shaikh H. Non-hodgkin lymphoma [Internet]. StatPearls Publishing LLC; 2022 [cited 2022 Jun 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>
21. Gandhi S, Kallab AM. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) workup [Internet]. Medscape. 2021 [cited 2022 Jul 8]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/202969-workup#c1>
22. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *AJH*. 2019;94(5):604–16.
23. Chong VC, Yap ES, Xin L, Chin ST, Jeyasekharan A, Chee YL, et al. Immunophenotypic and genetic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and prognostic significance of cell of origin (COO) in a southeast asian cohort. *Blood*. 2018;132:4222–32.
24. Chen BJ, Fend F, Campo E, Quintanilla-Martinez L. Aggressive B-cell lymphomas—from morphology to molecular pathogenesis. *Ann Lymphoma*. 2019;3:1023–44.
25. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. Genetics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;131(21):2307–19.
26. Miao Y, Medeiros LJ, Li J, Young KH. Diffuse large B-cell lymphoma with molecular variations more than ABC and GCB classification. *PCM*. 2018;1:4–8.
27. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *NEJM*. 2021;384(9):842–58.
28. National Guideline Alliance (UK). Non-hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. In: NICE. London; 2016.

29. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia [Internet]. StatPearls Publishing LLC. 2022 [cited 2022 Jun 28]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/#_NBK499994_pubdet_
30. R. Bridges K, A. Pearson H. Anemias and other red cell disorders. R. Bridges K, A. Pearson H, editors. United States of America: The McGraw-Hill Companies; 2008.
31. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata K M, Setiyonadi B, Syam Ari Fahrial, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. VI. Vol. 2. Jakarta Pusat: Jakarta: Interna Publishing; 2017.
32. Latief D. Pedoman pencegahan dan penanggulangan anemia pada remaja putri dan wanita usia subur (WUS). Jakarta: Kemenkes RI; 2018.
33. Madhu B, Krishna M B. Anemia kronis [Internet]. StatPearls Publishing LLC. 2022 [cited 2022 Jun 28]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534803/#_NBK534803_pubdet_
34. Freeman AM, Rai M, Morando DW. Anemia screening. StatPearls [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 17]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499905/#_NBK499905_pubdet_
35. Hoffbrand AV, Moss PAH. Kapita selekta hematologi. 7th ed. Hartanto H, Lestari WA, Iskandar M, dkk., editors. Jakarta: EGC; 2018.
36. Warner MJ, Kamran MT. Iron deficiency anemia [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2021 [cited 2022 Jul 3]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448065/#_NBK448065_pubdet_
37. Baldwin C, Pandey J, Olarewaju O. Hemolytic anemia [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2021 [cited 2022 Jul 3]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558904/#_article-22737_s11_
38. Hardianti MS. Anemia in lymphoma patients in Indonesia: the prevalence and predictive factors. APJCB. 2021;6(4):235–41.
39. Maswabi BCL, Molinsky J, Savvulidi F, Zikmund T, Prukova D, Tuskova D, et al. Hematopoiesis in patients with mature B-cell malignancies is deregulated even in patients with undetectable bone marrow involvement. Haematologica. 2017;102(4):152–5.
40. Wongsangsak S, Czader M, Suvannasankha A. Cold agglutinin-mediated autoimmune haemolytic anaemia associated with diffuse large B cell lymphoma. BMJ . 2018;1342–6.

41. Raisinghani N, Kumar S, Acharya S, Gadegone A, Pai V. Does aging have an impact on hemoglobin? Study in elderly population at rural teaching hospital. *Fam Med Prim Care Rev.* 2019;8(10):3345–9.
42. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the elderly. *Hemasphere.* 2018;2(3):40–9.
43. Hashwah H, Bertram K, Stirm K, Stelling A, Wu CT, Kasser S, et al. The IL-6 signaling complex is a critical driver, negative prognostic factor, and therapeutic target in diffuse large B-cell lymphoma. *EMBO.* 2019;11(10):10576–94.
44. Brasier AR. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation. *Cardiovasc Res.* 2010;86(2):211–8.
45. Saberi Hosnijeh F, Krop EJM, Scoccianti C, Krogh V, Palli D, Panico S, et al. Plasma cytokines and future risk of non-hodgkin lymphoma (NHL): a case-control study nested in the italian european prospective investigation into cancer and nutrition. *CEBP.* 2010;19(6):1577–84.
46. Fraenkel PG. Anemia of inflammation: a review. *MCNA.* 2017;101(2):285–96.
47. Vela D, Vela-Gaxha Z. Differential regulation of hepcidin in cancer and non-cancer tissues and its clinical implications. *EMM.* 2018;50(2):436–47.
48. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Med Princ pract.* 2017;26(1):1–9.
49. Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of sampel size in health studies. West Sussex : England: WHO; 1990.
50. Dahlan MS. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan-seri evidence based medicine 1. Jakarta: Salemba Medika; 2013.
51. Maeshima AM, Taniguchi H, Fukuhara S, Maruyama D, Kim S, Watanabe T, et al. Clinicopathological prognostic indicators in 107 patients with diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Cancer Sci.* 2013;104(7):952–7.
52. Hong J, Woo HS, Kim H, Ahn HK, Sym SJ, Park J, et al. Anemia as a useful biomarker in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP immunochemotherapy. *Cancer Sci.* 2014;105(12):1569–75.
53. Tisi MC, Bozzoli V, Giachelia M, Massini G, Ricerca BM, Maiolo E, et al. Anemia in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: the role of interleukin-6, hepcidin and erythropoietin. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(2):270–5.

54. Weyand CM, Goronzy JJ. Aging of the immune system. Mechanisms and therapeutic targets. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 5(Suppl 5):S422–8.
55. Singh R, Shaik S, Negi B, Rajguru J, Patil P, Parihar A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. *J Fam Med Prim Care*. 2020;9(4):1834–40.
56. Hwang J, Suh CH, Won Kim K, Kim HS, Armand P, Huang RY, et al. The incidence of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1785–97.
57. Balatif R, Sukma AAM. Memahami kaitan gaya hidup dengan kanker: sebagai langkah awal pencegahan kanker. *SCRIPTA SCORE Sci Med J*. 2021;3(1):40–50.
58. Dwianingsih E, Indrawati, Hardianti M, Malueka R, Iswar R, Sutapa S, et al. Histopathological features of lymphoma in yogyakarta, Indonesia. *APJCP*. 2016;17:4213–6.
59. Hedstrom G, Hagberg O, Jerkeman M, Enblad G. The impact of age on survival of diffuse large B-cell lymphoma – a population-based study. *Acta Oncol (Madr)*. 2015;54(6):916–23.
60. Abu Sabaa A, Mörth C, Hasselblom S, Hedström G, Flogegård M, Stern M, et al. Age is the most important predictor of survival in diffuse large B-cell lymphoma patients achieving event-free survival at 24 months: a Swedish population-based study. *Br J Haematol*. 2021;193(5):906–14.
61. Kim HI, Lim H, Moon A. Sex differences in cancer: epidemiology, genetics and therapy. *Biomol Ther*. 2018;26(4):335–42.
62. Tarius JM, Istiadi H, Miranti IP, Dini IRE. The correlation between cell of origin subtype with overall survival of diffuse large B-cell lymphoma patients in kariadi general hospital semarang. *DMJ*. 2020;9(3):252–8.
63. Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal diffuse large B cell lymphoma: molecular features, prognosis, and risk of central nervous system recurrence. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(8):38–57.
64. Gong QX, Lu TX, Liu C, Wang Z, Liang JH, Xu W, et al. Prevalence and clinicopathologic features of CD30-positive de novo diffuse large B-cell lymphoma in Chinese patients: a retrospective study of 232 cases. *IJCEP*. 2015;8(12):15825–35.
65. Mahardiani DH, Anggorowati N, Indrawati. Hubungan usia, jenis kelamin dan penyerbuan lokasi ektranodal dengan diffuse large B-Cell lymphoma varian sentroblastik dan imunoblastik di RSUP Sardjito tahun 2012-2014. Yogyakarta : UGM; 2015.

66. Shi Y, Han Y, Yang J, Liu P, He X, Zhang C, et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China. *CJCR*. 2019;31(1):152–61.
67. Shiozawa E, Yamochi-Onizuka T, Takimoto M, Ota H. The GCB subtype of diffuse large B-cell lymphoma is less frequent in Asian countries. *Leuk Res*. 2007;31(11):1579–83.
68. Winoto J, Sadhana U, Puspasari D, Amarwati S, Listiana DE, Istiadi H. Ekspresi CD30 pada pasien diffuse large B-cell lymphoma di RSUP Dr. Kariadi Semarang. *JKR*. 2020;6:19–29.
69. Sedlander E, Talegawkar S, Ganjoo R, Ladwa C, DiPietro L, Aluc A, et al. How gender norms affect anemia in select villages in rural Odisha, India: A qualitative study. *J Nutr*. 2021;86:159–65.
70. Väyrynen JP, Tuomisto A, Väyrynen SA, Klintrup K, Karhu T, Mäkelä J, et al. Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. *Sci Rep*. 2018;8(1):1126.
71. Nayak P, Desai D, Pandit S, Rai N. Centroblastic variant of diffuse large B-cell lymphoma: Case report and review of literature. *JOMFP*. 2013;17(2):261–5.
72. Hendrata C, Lefrandt RL. Anemia pada gagal jantung. *JBM*. 2013;2(3):133–9.