

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Permasalahan penelitian	6
1.3. Tujuan Penelitian	8
1.4. Kegunaan Penelitian	9
1.5. Keaslian Penelitian	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA, LANDASAN TEORI DAN HIPOTESIS	11
2.1. Klasifikasi limfoma	11
2.1.1. Sejarah klasifikasi limfoma	11
2.1.2 <i>Diffuse large B cell lymphoma</i> pada klasifikasi WHO 2001 dan 2008	16
2.2. Epidemiologi <i>diffuse large B cell lymphoma</i>	17
2.3. Prognosis klinis <i>diffuse large B cell lymphoma</i>	19
2.4. Varian morfologi <i>diffuse large B cell lymphoma</i>	25
2.5. Subtipe molekular <i>diffuse large B cell lymphoma</i>	27
2.6. <i>Double hit diffuse large B cell lymphoma</i>	32
2.7. IL10 pada <i>diffuse large B cell lymphoma</i>	34
2.8. Polimorfisme gen IL10	35
2.9. Ekspresi IL10	38

	2.10. Landasan Teori	38
	2.11. Kerangka Teori	41
	2.12. Kerangka konsep	42
	2.13. Hipotesis	43
BAB III	METODE PENELITIAN	44
	3.1. Alur Penelitian	44
	3.2. Rancangan penelitian	45
	3.3. Sampel penelitian	45
	3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	46
	3.5. Tempat dan Waktu Penelitian	47
	3.6. Cara penelitian	47
	3.7. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel	50
	3.8. Cara Analisis Data	52
	3.9. Keterbatasan Penelitian	52
BAB IV	HASIL PENELITIAN	53
	4.1. Profil limfoma di RS Sardjito Yogyakarta	53
	4.2. Deskripsi subyek penelitian <i>diffuse large B cell lymphoma</i>	59
	4.3. Hubungan faktor-faktor prognosis dengan angka ketahanan hidup	62
	4.3.1. Hubungan usia dengan angka ketahanan hidup	63
	4.3.2. Hubungan stadium dengan angka ketahanan hidup	64
	4.3.3. Hubungan <i>performance status</i> dengan angka ketahanan hidup	65
	4.3.4. Hubungan varian morfologi dengan angka ketahanan hidup	66
	4.3.5. Hubungan sub tipe molekular dengan angka ketahanan hidup	67
	4.3.6. Hubungan polimorfisme gen IL10-1082 dengan angka ketahanan hidup	68
	4.3.7. Hubungan polimorfisme gen IL10-819 dengan angka ketahanan hidup	69
	4.3.8. Hubungan polimorfisme gen IL10-592 dengan angka ketahanan hidup	70

	4.3.9. Hubungan ekspresi IL10 dengan angka ketahanan hidup	71
	4.4. Gambar Pemeriksaan Imunohistokimia	72
BAB V	PEMBAHASAN	81
	5.1. Profil limfoma di RS Sardjito	81
	5.2. Hubungan lokasi, usia, stadium dan <i>performance status</i> dengan ketahanan hidup	89
	5.3. Hubungan varian morfologi dengan ketahanan hidup	94
	5.4. Hubungan subtipe molekular dan <i>double-hit lymphoma</i> dengan ketahanan hidup	96
	5.5. Hubungan polimorfisme gen IL10 dan ekspresi IL10 dengan ketahanan hidup	100
BAB VI.	SIMPULAN DAN SARAN	105
	6.1. Simpulan	105
	6.2.Saran	106
BAB VII.	RINGKASAN	107
	<i>SUMMARY</i>	119
	DAFTAR PUSTAKA	128
	LAMPIRAN	152

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi Rappaport	12
Tabel 2. Modifikasi klasifikasi Rappaport	12
Tabel 3. Klasifikasi Luke Collins	13
Tabel 4. Klasifikasi Kiel	14
Tabel 5. Klasifikasi sistem <i>ECOG</i>	21
Tabel 6. Klasifikasi sistem Ann Arbor	22
Tabel 7. Kriteria <i>standard IPI</i> dan <i>Revised IPI</i>	24
Tabel 8. Penderita limfoma RS. Sardjito tahun 2012	53
Tabel 9. Penderita limfoma RS. Sardjito tahun 2013	54
Tabel 10. Penderita limfoma RS. Sardjito tahun 2014	54
Tabel 11. Karakteristik kasus limfoma berdasarkan diagnosis histopatologi rutin	56
Tabel 12. Karakteristik kasus limfoma berdasarkan lokasi	57
Tabel 13. Karakteristik lokasi kasus limfoma ektranodal	57
Tabel 14. Karakteristik subyek penelitian kasus <i>diffuse large B cell lymphoma</i> berdasarkan faktor klinikopatologis dan variabel lain	61
Tabel 15. Hubungan faktor-faktor prognosis <i>diffuse large B cell lymphoma</i> dengan ketahanan hidup	62

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Klasifikasi Hans	28
Gambar 2. Grafik kasus limfoma tahun 2012-2013	55
Gambar 3. Diagram perbandingan kasus limfoma nonHodgkin & limfoma Hodgkin	56
Gambar 4. Diagram perbandingan sub tipe kasus limfoma nonHodgkin	57
Gambar 5. Diagram perbandingan lokasi kasus limfoma ektranodal	59
Gambar 6. Kurva ketahanan hidup berdasar usia lebih dari 60 tahun dibandingkan penderita dengan usia kurang atau sama dengan 60 tahun	63
Gambar 7. Kurva ketahanan hidup penderita yang mati dan hidup pada stadium > 2 dibandingkan penderita dengan stadium < 3	64
Gambar 8. Kurva ketahanan hidup penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> yang mati dan hidup dengan <i>performance status</i> > 3 dibandingkan penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> dengan <i>performance status</i> < 4	65
Gambar 9. Kurva ketahanan hidup penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> yang mati dan hidup dengan varian sentroblastik dibandingkan penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> varian imunoblastik	66
Gambar 10. Kurva ketahanan hidup penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> yang mati dan hidup pada sub tipe <i>nonGCB</i> dibandingkan penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> sub tipe <i>GCB</i>	67
Gambar 11. Kurva ketahanan hidup penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> yang mati dan hidup dengan polimorfisme gen IL10- 1082 genotip GG/GA dibandingkan penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> dengan polimorfisme gen IL10- 1082 genotip AA	68
Gambar 12. Kurva ketahanan hidup penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> yang mati dan hidup dengan polimorfisme gen IL10-819 genotip CC dibandingkan penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> dengan polimorfisme gen IL10-819 genotip CT/TT.	69

Gambar 13 .	Kurva ketahanan hidup penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> yang mati dan hidup dengan polimorfisme gen IL10-592 genotip CC dibandingkan penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> dengan polimorfisme gen IL10-592 genotip AA/CC.	70
Gambar 14.	Kurva ketahanan hidup penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> yang mati dan hidup dengan ekspresi IL10 positif dibandingkan penderita <i>diffuse large B cell lymphoma</i> dengan ekspresi IL10 negatif	71
Gambar 15.	Varian morfologi sentroblastik dengan perbesaran 200x	72
Gambar 16.	Varian morfologi imunoblastik dengan perbesaran 200x	72
Gambar 17.	Ekspresi CD 10 positif tampak sebagai granula coklat pada membran sel tumor dengan perbesaran 200x	73
Gambar 18.	Ekspresi CD 10 negatif dengan perbesaran 200x	73
Gambar 19.	Ekspresi Bcl6 positif tampak sebagai granula coklat pada inti sel tumor dengan perbesaran 200x	74
Gambar 20.	Ekspresi Bcl6 negatif dengan perbesaran 200x	74
Gambar 21.	Ekspresi MUM1 positif tampak sebagai granula coklat pada inti sel tumor dengan perbesaran 200x	75
Gambar 22.	Ekspresi MUM1 negatif dengan perbesaran 200x	75
Gambar 23.	Ekspresi Bcl2 positif tampak sebagai granula coklat pada pada membran dan sitoplasma sel tumor dengan perbesaran 200x	76
Gambar 24.	Ekspresi negatif Bcl2 dengan perbesaran 200x	76
Gambar 25.	Ekspresi C-myc positif tampak sebagai granula coklat pada inti sel tumor dengan perbesaran 200x	77
Gambar 26.	Ekspresi Cmyc negatif dengan perbesaran 200x	77
Gambar 27.	Ekspresi IL10 positif tampak sebagai granula coklat pada sitoplasma sel tumor dengan perbesaran 200x	78
Gambar 28	Ekspresi negatif IL10 dengan perbesaran 200x	78
Gambar 29	Hasil pemeriksaan polimorfisme gen IL10-1082 dengan genotip AA pada baris 1,2, 3, 4, 6, 7, 9 dan genotip GA pada baris 5,8,10	79
Gambar 30.	Hasil pemeriksaan polimorfisme gen IL10-819 dengan genotip CT pada baris 1,3,5,6,8,9 dan 10, genotip TT pada	79

baris 2 dan 4, genotip CC pada baris 7

Gambar 31. Hasil pemeriksaan polimorfisme gen IL10- 592 dengan genotip AA pada baris 1, 2, 3, 8, 9 dan 10, genotip CC pada baris 4 dan 7, genotip AC pada baris 5 dan 6 80

## DAFTAR SINGKATAN

<i>ABC</i>	: <i>Activated B-cell-like</i>
<i>AIDS</i>	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
<i>ALL</i>	: <i>Acute Lymphoblastic Lymphoma</i>
<i>APC</i>	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
<i>ASR</i>	: <i>Age Standardized Rate</i>
<i>CD</i>	: <i>Cluster of differentiation</i>
<i>CHOP</i>	: <i>Cyclophosphamide Hydroxidoxorubicin, Vincristine, Prednisone</i>
<i>CLL</i>	: <i>Chronic Lymphocytic Lymphoma</i>
<i>CRP</i>	: <i>C-Reaktif protein</i>
<i>DLBCL</i>	: <i>Diffuse large B cell lymphoma</i>
<i>EBV</i>	: <i>Epstein–Barr virus</i>
<i>ECOG</i>	: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<i>FOXP1</i>	: <i>Forkhead box protein P1</i>
<i>GCET</i>	: <i>Germinal centre B cell expressed transcript 1</i>
<i>GCB</i>	: <i>Germinal center B-cells like</i>
<i>JAK</i>	: <i>Janus Kinase</i>
<i>HLA</i>	: <i>Human Leucocyte Antigen</i>
<i>HTLV-1</i>	: <i>Human T-lymphotropic virus 1</i>
<i>HIV</i>	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
<i>ICD</i>	: <i>International Classification of Diseases</i>
<i>IL</i>	: <i>Interleukin</i>
<i>ILHSG</i>	: <i>International Lymphoma Hematopathology Study Group</i>
<i>IPI</i>	: <i>International Prognostic Index</i>
<i>LCA</i>	: <i>Leukocyte common antigen</i>
<i>LDH</i>	: <i>Lactat dehidrogenase</i>
<i>MHC</i>	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
<i>MTA 3</i>	: <i>Metastasis Associated gene 3</i>
<i>MUM1</i>	: <i>Multiple Myeloma oncogene 1</i>
<i>mRNA</i>	: <i>messenger Ribonucleic Acid</i>
<i>NLPHL</i>	: <i>Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin lymphoma</i>
<i>NOS</i>	: <i>Not Otherwise Specified</i>
<i>PAX5</i>	: <i>Paired box 5</i>
<i>PCR</i>	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
<i>RFLP</i>	: <i>Restriction Fragment Length Polymorfism</i>
<i>REAL</i>	: <i>Revised European-American Classification of lymphoma Neoplasmas</i>
<i>SLL</i>	: <i>Small Lymphocytic Lymphoma</i>
<i>STAT</i>	: <i>Signal transducer and activator of transcription</i>
<i>TNF</i>	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>