

Laporan Penelitian

**EKSPRESI PROTEIN BCL-6 TERHADAP RESPONS TERAPI PASIEN
LARGE B-CELL TYPE NON HODGKIN LYMPHOMA YANG MENDAPAT
KEMOTERAPI R-CHOP**

Penelitian Deskriptif

**Di Unit Poli Onkologi Satu Atap dan Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo
Surabaya**

PENELITIAN KARYA AKHIR

Untuk Mendapatkan Keterangan Keahlian Ilmu Penyakit Dalam



Disusun Oleh :

ATINA IRANI WIRA PUTRI
NIM. 011618026314

**DEPARTEMEN-KSM ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR - RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

Laporan Penelitian

**EKSPRESI PROTEIN BCL-6 TERHADAP RESPONS TERAPI PASIEN
LARGE B-CELL TYPE NON HODGKIN LYMPHOMA YANG MENDAPAT
KEMOTERAPI R-CHOP**

Penelitian Deskriptif

**Di Unit Poli Onkologi Satu Atap dan Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo
Surabaya**

PENELITIAN KARYA AKHIR

Untuk Mendapatkan Keterangan Keahlian Ilmu Penyakit Dalam



Disusun Oleh :

ATINA IRANI WIRA PUTRI
NIM. 011618026314

**DEPARTEMEN-KSM ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR - RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**NASKAH PENELITIAN KARYA AKHIR INI TELAH DISETUJUI DAN
DINYATAKAN TELAH MEMENUHI SYARAT**

OLEH,

Pembimbing Utama



Prof. Dr. Ami Ashariati, dr., Sp.PD, K-HOM, FINASIM
NIP 19540930 198111 2 001

Pembimbing Pendamping 1

Pembimbing Pendamping 2



**Prof. Dr. Ugroseno Y. B., dr., Sp.PD,
K-HOM, FINASIM**
NIP 19630916 198903 1 009



dr. Nila Kurniasari, Sp. PA (K)
NIP 19810123 200604 2 001

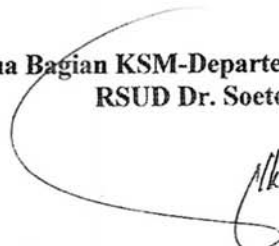


dr. Ummi Mainunah, Sp.PD, K-GEH
NIP 19540630 198201 1 002

Biro Koordinasi IV

**Dr. Soebagijo, dr., Sp.PD,
K-EMD, FINASIM**
NIP 19580401 198403 1 011

**Ketua Bagian KSM-Departemen Ilmu Penyakit Dalam
RSUD Dr. Soetomo Surabaya**



Prof. Dr. Ugroseno Y. B., dr., Sp.PD, K-HOM, FINASIM
NIP 19630916 198903 1 009

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertandatangan di bawah ini,

Nama : Atina Irani Wira Putri, dr.
NIM : 011618026314
Judul Penelitian : Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi
Pasien *Large B-Cell Type Non Hodgkin Lymphoma*
yang Mendapat Kemoterapi R-CHOP

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa. Apabila dikemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi, autoplasi, atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab sekaligus menerima sanksi.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tidak dipaksakan.

Dibuat di : Surabaya

Pada tanggal : 16 Juni 2022

Yang Membuat Pernyataan



Atina Irani Wira Putri, dr.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur ke hadirat Allah SWT atas segala berkah dan rahmat-Nya sehingga penelitian karya akhir yang berjudul **“Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Pasien *Large B-Cell Type Non Hodgkin Lymphoma* yang Mendapat Kemoterapi R-CHOP”**, suatu penelitian deskriptif di divisi Hematologi Onkologi Medik RSUD dr. Soetomo. Karya akhir ini dibuat untuk memenuhi syarat kelulusan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Penyakit Dalam FK Unair - RSUD dr. Soetomo Surabaya.

Pada kesempatan ini, saya menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

- Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Budi Santoso, dr.,SpOG (K), serta mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU (K) dan Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., MSc, SpPD, K-EMD yang telah memberi izin untuk mengikuti pendidikan spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Dalam;
- Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya Dr. Joni Wahyuhadi, dr., SpBS (K) serta mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo, Harsono, dr., yang telah memberi izin untuk menggunakan fasilitas rumah sakit dalam rangka melaksanakan tugas selama pendidikan;
- Ketua Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya Prof. Dr. S. Ugroseno Yudho B, dr., SpPD, K-HOM dan Sekretaris Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam Dr. Jongky Hendro Prayitno, dr., SpPD, K-EMD, serta mantan Ketua Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Poernomo Boedi Setiawan, dr., SpPD, K-GEH dan Dr. Soebagijo Adi S dr., SpPD, K-EMD, FACP dan yang telah bersedia menerima dan memberikan kesempatan mengikuti pendidikan spesialisasi;
- Ketua Departemen-KSM Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi dan Ketua Departemen-KSM Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK Unair - RSUD Dr. Soetomo Surabaya beserta seluruh staf pengajar yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan selama mengikuti pendidikan;
- Ketua Program Studi Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Biro Koordinasi II Umami Maimunah, dr., SpPD, K-GEH, dan Sekretaris Program

Studi Departemen-KSM Penyakit Dalam Brian Eka Rachman, dr., SpPD, serta mantan Ketua dan Sekretaris Program Studi Program Prof. Usman Hadi, dr., PhD., SpPD, K-PTI, Novira Widajanti, dr., SpPD, K-Ger, serta anggota Biro Koordinasi II Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan selama pendidikan;

- Ketua dan Sekretaris Biro Koordinasi IV Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, dr., SpPD, K-EMD, FACP dan Dr. Musofa Rusli, dr., SpPD, mantan Ketua dan Sekretaris Biro Koordinasi IV Prof. Dr. Ami Ashariati, dr., SpPD, K-HOM, Dr. Gatot Soegiarto, dr., SpPD, K-AI, dan seluruh anggota Biro Koordinasi IV Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Prof. Dr. Agung Pranoto, dr, Msc, SpPD, K-EMD, Prof. Dr. S Ugroseno YB, dr., SpPD, K-HOM, Novira Widajanti, dr., SpPD, K-Ger, Aditiawardana, dr., SpPD, K-GH, Ari Baskoro, dr., SpPD, K-AI, Titong Sugihartono, dr., SpPD, K-GEH, Lita Diah Rahmawati, dr., SpPD, K-R, Hermina Novida, dr., SpPD, K-EMD, serta mantan anggota Biro Koordinasi IV Prof. Dr. Joewono Soeroso dr, Msc SpPD, K-R, Prof. Moch. Thaha, dr., PhD, SpPD, K-GH, Dr. Yuliasih, dr., SpPD, K-R, Dr. Erwin Astha Triyono, dr., SpPD, K-PTI dan Moh. Vitanata Arfijanto, dr., SpPD, K-PTI, yang banyak memberikan saran perbaikan dan bimbingan dalam penyempurnaan penelitian ini;
- Kepala Divisi Hematologi dan Onkologi Medik, Prof. Dr. Ami Ashariati, dr., SpPD, K-HOM, serta seluruh staf divisi Hematologi dan Onkologi Medik Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah mendukung dan membantu terlaksananya penelitian ini;
- Pembimbing penelitian ini Prof. Dr. Ami Ashariati, dr., SpPD, K-HOM, Prof. Dr. Ugroseno dr., SpPD, K-HOM, dan Nila Kurniasari dr., Sp.PA (K) yang telah memberikan bimbingan dan dorongan sehingga penelitian ini terselesaikan;
- Kepala Divisi, Guru Besar beserta seluruh staf pengajar di Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama pendidikan;
- Kedua orang tua saya Bapak dr. Djumadi Wirosoemarto, Sp.PD dan Ibu Sulistyaningsih. SH., SKM., MH., yang telah membesarkan, mendidik dan

mendukung dengan penuh cinta kasih dan doa yang tidak pernah putus, serta adik saya Aulia Wiraldi Putra yang sedang dalam masa pendidikan kedokteran yang telah turut mendukung dan mendoakan saya selama pendidikan;

- Kedua mertua saya Bapak Ir. Sudarusman dan Ibu Lilik Hidayati yang turut memberikan dukungan, semangat, dan doa selama pendidikan.
- Keluarga kecil saya tercinta, suami saya Ersya Bayung Maulidan, dr., Sp.PK dan putri saya Gauri Eshira Kamaratih yang dengan penuh kesabaran, cinta kasih, dan pengertian mendukung dan menemani selama pendidikan;
- Teman – teman satu payung penelitian Tenta Hartian Hendyatama, dr., Hermifa Dwi Aninnaimah, dr. dan Nadya Mutiara Viryani, dr. yang tanpa kehadiran mereka karya akhir ini tidak akan pernah terselesaikan;
- Seluruh teman sejawat angkatan Juli 2016 serta keluarga besar PPDS-I Departemen – KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah banyak membantu serta mengajarkan banyak pelajaran hidup, berbagi ilmu, dan memberikan arti serta warna indahny persahabatan.
- Seluruh paramedis, staf sekretariat Departemen-KSM Penyakit Dalam FK Unair- RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta semua pihak yang telah membantu selama pendidikan maupun dalam menyelesaikan karya akhir ini.
- Serta tidak lupa kami ucapkan banyak terima kasih kepada seluruh pasien yang telah menjadi guru terbaik kami dalam belajar dan mematangkan kompetensi Ilmu Penyakit Dalam.

Karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga kritik dan saran yang bersifat membangun sangat saya harapkan demi perbaikan penyusunan laporan karya ilmiah selanjutnya. Semoga penelitian ini memberikan manfaat dalam upaya peningkatan pelayanan kesehatan pasien dan pengembangan ilmu pengetahuan. Akhir kata, kami memohon perlindungan Allah SWT, semoga senantiasa melimpahkan rahmat, karunia serta hidayah-Nya.

Surabaya, 16 Juni 2022

Penulis

ABSTRAK

Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Pasien *Large B-Cell Type Non Hodgkin Lymphoma* yang Mendapat Kemoterapi R-CHOP

Atina Irani Wira Putri¹, Ami Ashariati², Ugroseno Yudho Bintoro², Nila Kurniasari³, Ridholia³

¹*PPDS Ilmu Penyakit Dalam - RSUD Dr. Soetomo - Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya Indonesia.*

²*Staf Divisi Hematologi Onkologi Medik - Departemen Ilmu Penyakit Dalam - RSUD Dr. Soetomo - Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya Indonesia.*

³*Staf Departemen Patologi Anatomi - RSUD Dr. Soetomo - Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya Indonesia.*

Latar Belakang : *B-cell lymphoma* 6 (Bcl-6) merupakan protein yang berfungsi mengontrol aktivasi, diferensiasi, siklus sel dan apoptosis sel B. Mutasi Bcl-6 terjadi pada 40 % kasus DLBCL. Proses limfomagenesis terjadi akibat mutasi pada lokus 3q27 regio 4-kb yang menyebabkan ekspresi berlebih protein Bcl-6 sehingga terjadi hambatan diferensiasi sel limfosit B di dalam sentrum germinativum. Selain itu, Bcl-6 menghambat sinyal deteksi kerusakan DNA sehingga terjadi instabilitas genomik. Hal ini menyebabkan proses proliferasi sel yang terus menerus. Adanya ekspresi protein Bcl-6 yang meningkat diduga mempengaruhi respons terapi pada pemberian kemoterapi R-CHOP pada pasien DLBCL.

Tujuan : Mengetahui ekspresi protein Bcl-6 terhadap respons terapi pasien *large B-cell type non hodgkin lymphoma* yang mendapat kemoterapi R-CHOP.

Metode : Penelitian deskriptif ini menggunakan data klinis dan respons terapi dari data rekam medis pasien. Pemeriksaan imunohistokimia dilakukan pada blok parafin jaringan tumor *large B-cell type non hodgkin lymphoma* yang memenuhi kriteria inklusi dengan menggunakan antibodi Bcl-6 *clone* [LN22] *Biocare*. Pemeriksaan imunohistokimia dibaca oleh 2 orang ahli patologi anatomi. Respons terapi dinilai berdasarkan kriteria WHO. Data diambil secara *total sampling* pada periode Januari 2018 - Desember 2019.

Hasil : Dari total 30 subjek penelitian didapatkan subjek lebih banyak pada usia ≤ 60 tahun, jenis kelamin laki-laki, stadium I/II, tanpa keterlibatan ektranodal, *performance status* yang baik, Ki67 $\leq 70\%$, dan LDH yang meningkat $>1 \times$ normal. Ekspresi protein Bcl-6 yang positif lebih banyak didapatkan pada subjek yang tidak respons terhadap terapi (91%).

Kesimpulan : Subjek penelitian yang tidak respons terhadap kemoterapi R-CHOP lebih banyak pada kelompok dengan ekspresi protein Bcl-6 yang positif dibandingkan dengan kelompok dengan ekspresi protein Bcl-6 yang negatif.

Kata Kunci : *large B-cell type non hodgkin lymphoma*, DLBCL, ekspresi protein Bcl-6, respons terapi, R-CHOP.

ABSTRACT

Expression of Bcl-6 Protein and Therapy Response in Large B-cell Type Non Hodgkin Lymphoma Patients Receiving R-CHOP Chemotherapy

Atina Irani Wira Putri¹, Ami Ashariati², Ugroseno Yudho Bintoro², Nila Kurniasari³, Ridholia³

¹*Internal Medicine Resident - Dr. Soetomo Hospital - Medical Faculty of Airlangga University Surabaya Indonesia.*

²*Hematology and Oncology Division - Department of Internal Medicine - Dr. Soetomo Hospital - Medical Faculty of Airlangga University Surabaya Indonesia.*

³*Department of Pathology Anatomy - Dr. Soetomo Hospital - Medical Faculty of Airlangga University Surabaya Indonesia.*

Background : B-cell lymphoma 6 (Bcl-6) is a protein that controls the activation, differentiation, cell cycle and apoptosis of the B-cells. Bcl-6 mutations were detected in 40 % of DLBCL cases. The lymphomagenesis occurs due to mutations at the 3q27 locus in the 4-kb region which causes overexpression of Bcl-6 protein, resulting in inhibition of B lymphocytes differentiation in the germinal center. In addition, Bcl-6 inhibits DNA damage signalling, results in genomic instability. These processes leads to continuous cell proliferation. It was postulated that the overexpression of Bcl-6 protein is associated with treatment response in the large B-cell type non hodgkin lymphoma patients receiving R-CHOP chemotherapy.

Objective : This study aimed to describe the expression of Bcl-6 protein and therapy response in large B-cell type non hodgkin lymphoma patients receiving R-CHOP chemotherapy.

Methods : In this descriptive study, clinical and treatment respons were collected from the patient's medical records. Immunohistochemical examination of Bcl-6 protein expression were examined using Bcl-6 clone antibody [LN22] Biocare. Assessment of Bcl-6 protein positivity was made by two anatomical pathologist. The WHO criteria was used to determine the treatment response. The datas were selected by total sampling method during January 2018 - December 2019.

Results : There were 30 subjects predominantly distributed in ≤ 60 years old age group, male, stage I/II of the disease, without extranodal involvement, good performance status, $Ki67 \leq 70\%$ and increase in LDH level. The positivity of Bcl-6 expression was found in 91% subjects who did not response to R-CHOP chemotherapy.

Conclusion : Subjects who did not response to R-CHOP chemotherapy had a higher percentage of Bcl-6 protein expression.

Keywords : Large B-cell type non hodgkin lymphoma, DLBCL, Bcl-6 protein expression, treatment response, R-CHOP.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
 BAB 1 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	4
1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan	4
1.4.2 Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan	4
1.4.2 Manfaat Bagi Subyek Penelitian	4
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 5
2.1 Limfoma Non Hodgkin.....	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi.....	5
2.1.3 Etiologi	6
2.1.4 Patogenesis	7
2.1.5 Diagnosis	12
2.1.6 Klasifikasi Stadium dan Histologi	14
2.1.7 <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>	16
2.1.8 Terapi.....	19
2.1.8.1 Siklofosfamid	22
2.1.8.2 Doksorubisin	22
2.1.8.3 Vinkristin.....	23
2.1.8.4 Prednison	23
2.1.8.5 Rituksimab	23
2.1.9 Respons Kemoterapi.....	24
2.1.10 Prognosis	24
2.2 <i>B-Cell Lymphoma 6</i>	25
2.2.1 Proses limfomagenesis Bcl-6.....	28
2.2.2 Tahap pemeriksaan imunohistokimia dan nilai positif Bcl-6	33
2.2.3 Bcl-6 sebagai target terapi	34
2.2.4 Kaitan Bcl-6 dan angka kesintasan	35
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	 37

3.1 Kerangka Konseptual.....	37
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	38
BAB 4 METODE PENELITIAN	39
4.1 Rancangan Penelitian.....	39
4.2 Lokasi dan Waktu penelitian	39
4.3 Metode Sampling.....	39
4.3.1 Populasi Penelitian.....	39
4.3.2 Sampel Penelitian	40
4.3.3 Teknik Pengambilan Sampel	40
4.3.4 Kriteria Inklusi	40
4.3.6 Kriteria Eksklusi	40
4.4 Variabel Penelitian.....	40
4.4.1 Definisi Operasional	40
4.5 Protokol Penelitian.....	43
4.5.1 Keterangan Protokol Penelitian	43
4.6 Analisis Data.....	44
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	45
5.1 Karakteristik Klinis Pasien <i>Large B-Cell Type Non Hodgkin Lymphoma</i>	45
5.2 Distribusi Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Pasien <i>Large B-Cell Type Non Hodgkin Lymphoma</i>	47
5.3 Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin Pasien <i>Large B-Cell Type Non Hodgkin Lymphoma</i>	50
5.4 Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan Stadium dan Keterlibatan Ekstranodal Pasien <i>Large B-Cell Lymphoma Non Hodgkin Lymphoma</i>	51
5.5 Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan <i>Performance Status</i> Pasien <i>Large B-Cell Lymphoma Non Hodgkin Lymphoma</i>	52
5.6 Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan Ki67 Pasien <i>Large B-Cell Lymphoma Non Hodgkin Lymphoma</i>	52
5.7 Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan LDH Pasien <i>Large B-Cell Lymphoma Non Hodgkin Lymphoma</i>	53
BAB 6 PEMBAHASAN.....	54
6.1 Karakteristik Klinis Pasien <i>Large B-Cell Type Non Hodgkin Lymphoma</i>	54
6.2 Distribusi Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Pasien <i>Large B-Cell Type Non Hodgkin Lymphoma</i>	57
6.3 Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin Pasien <i>Large B-Cell Type Non Hodgkin Lymphoma</i>	64
6.4 Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan Stadium dan Keterlibatan Ekstranodal Pasien <i>Large B-Cell Lymphoma Non Hodgkin Lymphoma</i>	68
6.5 Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan <i>Performance Status</i> Pasien <i>Large B-Cell Lymphoma Non Hodgkin Lymphoma</i>	71
6.6 Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan Ki67 Pasien <i>Large B-Cell Lymphoma Non Hodgkin Lymphoma</i>	71

6.7 Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan LDH Pasien <i>Large B-Cell Lymphoma Non Hodgkin Lymphoma</i>	72
6.8 Keterbatasan Penelitian.....	74
BAB 7 PENUTUP	75
7.1 Kesimpulan	75
7.2 Saran	76
DAFTAR PUSTAKA	77
LAMPIRAN	92

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Stadium Klinik Limfoma Maligna menurut <i>Ann Arbor</i>	14
Tabel 2.2 Klasifikasi REAL/WHO	15
Tabel 2.3 Klasifikasi Derajat Keganasan Secara Histopatologis menurut IWF ...	16
Tabel 2.4 Subtipe Histologi dari DLBCL	19
Tabel 2.5 <i>International Prognostic Index</i>	25
Tabel 5.1 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian.....	46
Tabel 5.2 Distribusi Ekspresi Bcl-6 Berdasarkan Karakteristik Klinis Subjek Penelitian.....	49
Tabel 5.3 Respons Terapi Berdasarkan Karakteristik Klinis Subjek Penelitian...	51
Tabel 5.4 Persentase Respons Kemoterapi Subjek Penelitian	50
Tabel 5.5 Distribusi Respons Kemoterapi Berdasarkan Karakteristik Klinis Subjek Penelitian.....	51
Tabel 5.6 Ekspresi Bcl-6 Berdasarkan Respons Kemoterapi.....	52

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Perkembangan sel B ketika terpapar antigen	8
Gambar 2.2 Mekanisme limfomagenesis.....	10
Gambar 2.3 Algoritme Hans.....	18
Gambar 2.4 Struktur protein Bcl-6 dan ko-reseptor yang terikat pada masing-masing domain	27
Gambar 2.5 Proses <i>downregulation</i> Bcl-6.....	28
Gambar 2.6 Diferensiasi sel B dan limfomagenesis	30
Gambar 2.7 Hambatan diferensiasi.....	31
Gambar 2.8 Mekanisme umpan balik negatif protein Bcl-6 dan LITAF.....	33
Gambar 2.9 Pewarnaan immunohistokimia Bcl-6 pada DLBCL	34
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual.....	36
Gambar 4.1 Protokol Penelitian.....	43
Gambar 5.1 Diagram Positivitas Ekspresi Protein Bcl-6 Subjek Penelitian.....	47
Gambar 5.2 Ekspresi Bcl-6 pada Pemeriksaan Immunohistokimia.....	48
Gambar 5.3 Diagram Persentase Respons Terapi Subjek Penelitian.....	49
Gambar 5.4 Diagram Ekspresi Bcl-6 Berdasarkan Respons Terapi.....	49
Gambar 5.5 Diagram Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan Usia.....	50
Gambar 5.6 Diagram Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan Jenis Kelamin	50
Gambar 5.7 Diagram Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan Stadium.....	51
Gambar 5.8 Diagram Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan Keterlibatan Ekstranodal	51
Gambar 5.9 Diagram Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan <i>Performance Status</i>	52
Gambar 5.10 Diagram Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan Ki67.....	52
Gambar 5.11 Diagram Ekspresi Protein Bcl-6 Terhadap Respons Terapi Berdasarkan LDH.....	53

DAFTAR SINGKATAN

4-OHCP	: 4-hydroxycyclophosphamide
ABC	: Activated B-Cell Like
ADCC	: Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity
AID	: Activation Induced Cytosine Deaminase
ALK	: Anaplastic Lymphoma Kinase
ALL	: Acute Lymphoblastic Leukemia
ATR	: Ataxia telangiectasia and Rad3 related
Bcl-2	: B-cell lymphoma-2
Bcl-2A1	: B-cell lymphoma-2-related protein A1
Bcl-6	: B-cell lymphoma-6
Bcl-X	: B-cell lymphoma-2-like 1
BcoR	: Bcl-6 Corepressor
BCR	: B-Cell Receptor
BLIMP1	: B-Lymphocyte-Induced Maturation Protein 1
BTB	: Broad-complex/tramtrack/bric-a-brac
BUB1	: Budding Uninhibited by Benzimidazoles 1
c-MYC	: c-myelocytomatosis
CARD11	: Caspase Recruit Domain 11
CBM	: CARD11, Bcl-10, MALT1
CD2	: Cluster of Differentiation 2
CD3	: Cluster of Differentiation 3
CD4	: Cluster of Differentiation 4
CD5	: Cluster of Differentiation 5
CD7	: Cluster of Differentiation 7
CD8	: Cluster of Differentiation 8
CD10	: Cluster of Differentiation 10
CD19	: Cluster of Differentiation 19
CD20	: Cluster of Differentiation 20
CD22	: Cluster of Differentiation 22
CD23	: Cluster of Differentiation 23
CD30	: Cluster of Differentiation 30
CD38	: Cluster of Differentiation 38
CD40	: Cluster of Differentiation 40
CD43	: Cluster of Differentiation 43
CD44	: Cluster of Differentiation 44
CD79a	: Cluster of Differentiation 79a
CD80	: Cluster of Differentiation 80
CD274	: Cluster of Differentiation 274
CDC	: Complement-Dependent Cytotoxicity
CDC2	: Cell-Division Cycle 2
CDKI	: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor
CDKN1A	: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1A
CHEK1	: Checkpoint Kinase 1
ChIP	: Chromatin Immunoprecipitation
CHOP	: Cyclophosphamide Hydroxydaunorubicin Oncovin Prednisone
CR	: Complete Response

CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CSR	: <i>Class-Switch Recombination</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
CTBP1	: <i>C-Terminal Binding Protein 1</i>
CUL1	: <i>Cullin 1</i>
DAB	: <i>Diaminobenzidine</i>
DEL	: <i>Double-Expressor Lymphoma</i>
DFS	: <i>Disease Free Survival</i>
DHL	: <i>Double Hit Lymphoma</i>
DLBCL	: <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr Virus</i>
EFS	: <i>Event-Free Survival</i>
eGFR	: <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
FBXO11	: <i>F-Box Only Protein 11</i>
FLIP	: <i>FLICE-like Inhibitory Protein</i>
FNAB	: <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
FOXP1	: <i>Forkhead Box P1</i>
G1	: <i>Gap 1</i>
G2	: <i>Gap 2</i>
GCB	: <i>Germinal Center B-Cell Like</i>
GELA	: <i>Group d'Etude des Lymphoma del'Adulte</i>
GH	: <i>Growth Hormone</i>
HBV	: <i>Hepatitis B Virus</i>
HCV	: <i>Hepatitis C Virus</i>
HDAC	: <i>Histone deacetylase</i>
HeLa	: <i>Henrietta Lacks</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
HTLV	: <i>Human T-lymphotrophic Virus</i>
I κ B	: <i>I kappa B kinase</i>
Ig	: <i>Imunoglobulin</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
IKK	: <i>IκB kinase</i>
ILSG	: <i>The International Lymphoma Study Group</i>
IPI	: <i>International Prognostic Index</i>
IRF4	: <i>Interferon Regulatory Factor 4</i>
IRF8	: <i>Interferon Regulatory Factor 8</i>
IWF	: <i>International Working Formulation</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>
KSM	: <i>Kelompok Staf Medis</i>
LBCL	: <i>Large B-Cell Lymphoma</i>
LBL	: <i>Lymphoblastic Lymphoma</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
LITAF	: <i>Lipopolysaccharide Induced TNF Factor</i>
LNH	: <i>Limfoma Non-Hodgkin</i>
M	: <i>Mitosis</i>
MALT1	: <i>Mucosa Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Translocation 1</i>

MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MTA3	: <i>Metastasis Associated 1 Family Member 3</i>
MUM-1	: <i>Multiple Myeloma-1</i>
MYC	: <i>Myelocytomatosis</i>
MYD88	: <i>Myeloid Differentiation Primary Response 88</i>
NcoR	: <i>Nuclear Receptor Corepressor</i>
NF-κB	: <i>Nuclear Factor-Kappa Beta</i>
NIA	: <i>Niacinamide</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NOS	: <i>Not Otherwise Specified</i>
OS	: <i>Overall Survival</i>
p53	: <i>Protein 53</i>
PAX5	: <i>Paired Box 5</i>
PBS	: <i>Phosphate-Buffered Saline</i>
PD	: <i>Progressive Disease</i>
PDCD2	: <i>Programmed Cell Death-2</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
PEST	: <i>Proline, Glutamic Acid, Serine, and Threonine</i>
PFS	: <i>Progression-Free Survival</i>
PIM1	: <i>Proviral integration site for Moloney murine leukemia virus-1</i>
PLK	: <i>Polo-Like Kinase</i>
PMBL	: <i>Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma</i>
POSA	: <i>Poliklinik Onkologi Satu Atap</i>
POZ	: <i>Pox Virus</i>
PR	: <i>Partial Response</i>
R-CHOP	: <i>Rituximab Cyclophosphamide Hydroxydaunorubicin Oncovin Prednisone</i>
RAG1	: <i>Recombination-Activating Gen 1</i>
RAG2	: <i>Recombination-Activating Gen 2</i>
REAL	: <i>Revised European American Lymphoma</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUD	: <i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
RSUP	: <i>Rumah Sakit Umum Pusat</i>
SAHA	: <i>Suberoylanilide hydroxamic acid</i>
SCF	: <i>SKP1-Cullin-F-box</i>
SD	: <i>Stable Disease</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
SHM	: <i>Somatic Hypermutation</i>
SKP1	: <i>S-phase Kinase Associated Protein 1</i>
SMRT	: <i>Silencing Mediator of Retinoic acid And Thyroid Hormone Receptor</i>
SPECT	: <i>Single-Photon Emission Computerized Tomography</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STAT5	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 5A</i>

TB	: Tuberkulosis
TBI	: <i>Total Body Irradiation</i>
TNFAIP3	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Protein 3</i>
TP53	: <i>Tumour Protein 53</i>
U2OS	: <i>Human Bone Osteosarcoma Epithelial Cells</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
XBP1	: <i>X-box Binding Protein 1</i>
ZBTB17	: <i>Zinc Finger and BTB Domain Containing 17</i>
ZF	: <i>Zinc Finger</i>