

**PROFIL KADAR BETA-2 MIKROGLOBULIN SERUM
PADA HASIL LUARAN PASIEN *DIFFUSE LARGE B CELL*
LYMPHOMA SETELAH PEMBERIAN 2 SIKLUS RCHOP**

**Penelitian Deskriptif Observasional Prospektif
di RSUD Dr. Soetomo Surabaya**

**Karya Akhir
Untuk Mendapatkan Keterangan Keahlian Ilmu Penyakit Dalam**



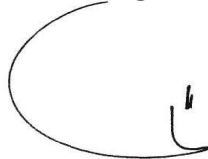
**DIAN GALUH MAHARANI
011628026305**

**DEPARTEMEN-SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DOKTER SOETOMO
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

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

Oleh:
Pembimbing Utama



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

Pembimbing Pendamping I



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

Biro Koordinasi II



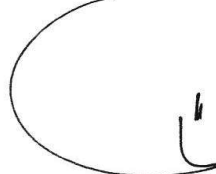
Ummi Maimunah,dr.,Sp.PD, K-GEH, FINASIM
NIP. 19640110 198903 2 012

Biro Koordinasi IV



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

**Ketua Departemen-SMF Ilmu penyakit Dalam
FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya**



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

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Dian Galuh Maharani, dr

NIM : 011628026305

Judul Penelitian : Profil Kadar Beta-2 Mikroglobulin Serum pada Hasil
Luaran Pasien *Diffuse Large B Cell Lymphoma* setelah
Pemberian 2 Siklus RCHOP.

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa. Apabila kemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi, autoplajiasi, 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 : 22 Agustus 2022

Yang Membuat Pernyataan



Dian Galuh Maharani,dr.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah dan rahmat-Nya sehingga penelitian karya akhir yang berjudul “Profil Kadar Beta-2 Mikroglobulin Serum pada Hasil Luaran Pasien *Diffuse Large B Cell Lymphoma* setelah Pemberian 2 Siklus RCHOP”, suatu penelitian deskriptif prospektif dengan data primer di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya dapat diselesaikan. Karya akhir ini dibuat untuk memenuhi syarat kelulusan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang 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) yang telah memberi izin untuk mengikuti pendidikan spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Dalam;
- Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya Dr. Joni Wahyudi, 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 Prof Dr. S. Ugroseno Yudho Bintoro, dr., SpPD-KHOM dan Sekretaris Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam Jongky Hendro Prajitno, dr., SpPD-KEMD, serta mantan Ketua Departemen- KSM Ilmu Penyakit Dalam Dr. Soebagijo Adi Soelistijo, dr., SpPD-KEMD dan Poernomo Boedi Setiawan, dr., SpPD-KGEH yang telah bersedia menerima dan memberikan kesempatan mengikuti pendidikan spesialisasi;
- Ketua Departemen-KSM Ilmu Penyakit Paru, Ketua Departemen-KSM Ilmu Penyakit Jantung 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 Ummi Maimunah, dr., SpPD-KGEH, dan Sekretaris

Program Studi Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam Brian Eka Rachman, dr., SpPD,

- Serta mantan Ketua dan Sekretaris Program Studi Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam Prof. Usman Hadi, dr., PhD., SpPD-KPTI dan Novira Widajanti, dr., SpPD-KGer, serta anggota Biro Koordinasi II Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan selama pendidikan;
- Pembimbing penelitian ini Prof Dr. S. Ugroseno Yudho Bintoro dan Prof. Dr. Ami Ashariati, dr., SpPD-KHOM yang telah memberikan bimbingan dan dorongan sehingga penelitian ini dapat terselesaikan;
- Ketua dan Sekretaris Biro Koordinasi IV Dr. Soebagijo Adi Soelistijo dr., SpPD-KEMD, FACP, dan Dr. Musofa Rusli, dr., SpPD, mantan Ketua dan Sekretaris Biro Koordinasi IV Prof. Dr. Ami Ashariati, dr., SpPD-KHOM, Dr. Gatot Soegiarto, dr., SpPD-KAI dan seluruh anggota Biro Koordinasi IV Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Sc., SpPD-KEMD, Prof. Dr. S. Ugroseno Yudho Bintoro, dr., SpPD-KHOM, Novira Widajanti, dr., SpPD-KGer, Aditiawardana, dr., SpPD-KGH, Ari Baskoro, dr., SpPD-KAI, Titong Sugihartono, dr., SpPD- KGEH, Dr. Lita Diah Rahmawati, dr., SpPD-KR, Dr. Hermina Novida, dr., SpPD- KEMD, serta mantan anggota Biro Koordinasi IV Prof. Dr. Joewono Soeroso dr., M.Sc., SpPD-KR, Prof. Mochammad Thaha, dr., PhD, SpPD-KGH, Dr. Yuliasih, dr., SpPD-KR, Dr. Erwin Astha Triyono, dr., SpPD-KPTI, dan Moh. Vitanata Arfijanto, dr., SpPD-KPTI, yang banyak memberikan saran perbaikan dan bimbingan dalam penyempurnaan penelitian ini;
- Kepala Divisi Hemato-Onkologi Medik Prof. Dr. Ami Ashariati, dr., SpPD-KHOM serta seluruh staf divisi Hemato-Onkologi Medik Departemen-KSM Ilmu Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah mendukung dan membantu terlaksananya penelitian ini;
- 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;

- Orang tua saya tercinta Bapak Diono dan Ibu Sari Mulyani, yang telah membesarkan dan mendidik saya dengan penuh cinta kasih, serta memberikan teladan yang terbaik, doa yang tidak pernah putus, dan semangat disetiap langkah hidup saya;
- Saudara kandung saya, Femilia Diani dan Dian Rizki Fitria yang turut serta memberikan semangat, dukungan, dan doa untuk terus berjuang menyelesaikan pendidikan spesialisasi ini;
- Seluruh teman sejawat PPDS-I, 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 karya akhir ini dapat memberikan manfaat dalam upaya peningkatan pelayanan kesehatan pasien dan pengembangan ilmu pengetahuan. Akhirnya, kami memohon perlindungan Allah SWT, semoga senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya.

Surabaya, 22 Agustus 2022

Penulis

ABSTRAK

**PROFIL KADAR BETA-2 MIKROGLOBULIN SERUM
PADA HASIL LUARAN PASIEN *DIFFUSE LARGE B CELL
LYMPHOMA* SETELAH PEMBERIAN 2 SIKLUS RCHOP**

Dian Galuh Maharani

Latar Belakang: Angka insidensi dan mortalitas Limfoma Non Hodgkin, khususnya *Diffuse Large B cell Lymphoma* (DLBCL) terus meningkat beberapa dekade terakhir. Para peneliti berusaha menemukan faktor prognostik baru dengan cara mengklasifikasikan pasien DLBCL menjadi kelompok-kelompok tertentu, diantaranya berdasarkan kadar 2 mikroglobulin (B2M). Kadar B2M serum diduga dapat menentukan prognosis pasien DLBCL karena B2M bebas diperkirakan dapat meningkatkan pertumbuhan, proliferasi dan kelangsungan hidup sel tumor melalui mekanisme tertentu. Hingga saat ini belum ada penelitian mengenai B2M sebagai penanda prognostik respon terapi RCHOP pada pasien DLBCL di Indonesia.

Tujuan: Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui profil kadar Beta-2 Mikroglobulin serum pada hasil luaran pasien *Diffuse Large B Cell Lymphoma* setelah pemberian 2 siklus RCHOP

Metode: Penelitian ini merupakan studi deskriptif observasional prospektif di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, subjek penelitian diambil dari pasien rawat inap departemen onkologi dan hematologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada Oktober-Desember 2021.

Hasil: Dari 18 subjek penelitian, didapatkan karakteristik median usia 61.5 tahun, laki-laki 10 subjek, LDH meningkat pada 12 subjek, lebih banyak stadium awal, status performa buruk dan tanpa keterlibatan ektranodal. Kadar B2M 1.52 - 13.34 mg/L, median 3.08 dan ditemukan meningkat pada 13 subjek. Respons terapi pada 14 subjek dengan rincian CR 9 subjek, PR 5 subjek, SD 2 subjek dan PD 2 subjek. Kelompok B2M normal respons terapi sebanyak 3 dari 5 subjek sedangkan B2M meningkat sebanyak 11 dari 13 subjek penelitian.

Kesimpulan: Penelitian ini belum dapat menyimpulkan Beta-2 mikroglobulin sebagai salah satu parameter untuk menggambarkan respons terapi pada pasien DLBCL

Kata kunci: *Beta-2 mikroglobulin, respons terapi, RCHOP, DLBCL*

ABSTRACT**BETA-2 MICROGLOBULIN SERUM PROFILE
IN TREATMENT RESPONSE OF DIFFUSE LARGE B CELL
LYMPHOMA AFTER 2 CYCLES RCHOP**

Dian Galuh Maharani

Background: Incidence and mortality rate of non-Hodgkin's lymphoma, especially Diffuse Large B cell Lymphoma (DLBCL) has continued to increase in the last few decades. Researchers are trying to find new prognostic factors by classifying DLBCL patients into certain categories, including group based on Beta-2 microglobulin (B2M) level. B2M serum is considered to determine the prognosis of DLBCL patients because free B2M is proposed can increase growth, proliferation and survival of tumor cells through certain mechanisms. There has been no research on B2M as a prognostic marker of response to RCHOP therapy in DLBCL patients in Indonesia until now.

Objective: This study was conducted to know the profile of Beta-2 Microglobulin levels profile in outcome of Diffuse Large B Cell Lymphoma patients after 2 cycles RCHOP.

Methods: This study was a descriptive observational cohort-prospective at RSUD Dr. Soetomo Surabaya, research subjects collected from inpatient ward of oncology and haematology department RSUD Dr. Soetomo Surabaya from October-Desember 2021.

Results: 18 research subjects, the characteristics were age median 61.5 years old, male 10 subjects, most of subjects had increased LDH (12 subjects), on early stages, poor performance status and no extranodal involvement. B2M levels were 1.52 - 13.34 mg/L, median 3.08 and increased in 13 subjects. 14 subjects responded to treatment (CR 9, PR 5, SD 2 and PD 2 subjects). The normal B2M group responded to therapy in 3 from 5 subjects while the B2M increased group in 11 from 13 subjects of the research subjects.

Conclusion: This study has not been able to conclude Beta-2 microglobulin as one of the parameters to describe treatment response in DLBCL.

Keywords: Beta-2 microglobulin, treatment response, RCHOP, DLBCL

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Ilmu Pengetahuan	3
1.4.2 Manfaat bagi Pelayanan Kesehatan.....	3
1.4.3 Manfaat bagi Subjek Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
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 Klasifikasi	8
2.1.6 Diagnosis	10
2.1.7 Terapi.....	11
2.1.8 Respons Terapi.....	15
2.1.9 Prognosis.....	17
2.2 <i>Diffuse Large B Cell Lymphoma</i>	18
2.3 Beta-2 Mikroglobulin	20
2.3.1 Beta-2 Mikroglobulin pada DLBCL	26
BAB 3 KERANGKA KONSEP	
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1 Rancangan Penelitian	31
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	31
4.3 Metode Sampling	31
4.3.1 Populasi Penelitian	31
4.3.2 Sampel Penelitian	31
4.3.3 Kriteria Inklusi	32
4.3.4 Kriteria Eksklusi.....	32
4.3.5 Besar dan Teknik Pengambilan Sampel	32

4.4 Variabel Penelitian	32
4.5 Definisi Operasional.....	32
4.6 Protokol Penelitian.....	35
4.7 Analisis Data.....	36
BAB 5 HASIL PENELITIAN	
5.1 Karakteristik Klinis dan Laboratorium Subjek Penelitian	37
5.2 Kadar Beta-2 Mikroglobulin Subjek Penelitian	38
5.3 Profil Respons Terapi berdasarkan Karakteristik Subjek Penelitian	40
5.4 Profil Respons Terapi berdasarkan Kadar Beta-2 Mikroglobulin	42
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Karakteristik Klinis dan Laboratorium Subjek Penelitian	44
6.2 Kadar Beta-2 Mikroglobulin Subjek Penelitian	47
6.3 Profil Respons Terapi berdasarkan Karakteristik Subjek Penelitian	51
6.4 Profil Respons Terapi berdasarkan Kadar Beta-2 Mikroglobulin	54
6.5 Keterbatasan dan Kelemahan Penelitian	58
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan.....	60
7.2 Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA	62

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi REAL/WHO	9
Tabel 2.2 <i>Working Formulation</i> (WF).....	10
Tabel 2.3 Stadium Limfoma Maligna menurut Ann Arbor	11
Tabel 2.4 Kriteria Respons WHO.....	16
Tabel 2.5 Kriteria Respons Terapi berdasarkan Klasifikasi Lugano	17
Tabel 2.6 <i>The International Prognostic Index</i> (IPI)	18
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	37
Tabel 5.2 Karakteristik Skor IPI.....	38
Tabel 5.3 Kadar Beta-2 Mikroglobulin	39
Tabel 5.4 Kadar B2M berdasarkan Karakteristik Subjek	40
Tabel 5.5 Hasil luaran setelah 2 Siklus RCHOP	40
Tabel 5.6 Respons Terapi berdasarkan Karakteristik Subjek.....	41
Tabel 5.7 Profil Hasil Luaran berdasarkan Karakteristik Subjek	42
Tabel 5.8 Respons Terapi berdasarkan Kadar Beta-2 Mikroglobulin	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Komponen Protein MHC kelas I	20
Gambar 2.2 Produksi dan Transportasi B2M.....	22
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	27
Gambar 4.1 Protokol Penelitian.....	35
Gambar 5.1 Diagram Respons Terapi berdasarkan Kadar B2M	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Lembar Pengumpul Data	69
Lampiran 2	Etik Penelitian.....	71
Lampiran 3	Monev Penelitian	72
Lampiran 4	Lampiran Statistik	73

DAFTAR SINGKATAN

ADCC	: <i>Antibody Dependent Cell Cytotoxicity</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
B2M	: Beta-2 mikroglobulin
CDC	: <i>Complement Dependent Cytotoxicity</i>
CMV	: <i>Cytomegalovirus</i>
CR	: <i>Complete Response</i>
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
Cru	: <i>Complete response/unconfirmed</i>
CVP	: <i>Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone</i>
DLBCL	: <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>
DM	: Diabetes Melitus
EBV	: <i>Epstein-Barr virus</i>
eGFR	: <i>estimated Glomerulus Filtration Rate</i>
ER	: <i>Endoplasmic reticulum</i>
GCB	: <i>germinal center B-cell</i>
HbA1C	: <i>Haemoglobin A1C</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	: <i>Human leukosit antigen</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IPI	: <i>The International Prognostic Index</i>
KGB	: Kelenjar getah bening

LDH	: Laktat dehidrogenase
LNH	: Limfoma Non Hodgkin
MAP kinase	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
NF-kB	: <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NK	: <i>Natural killer cell</i>
NPV	: <i>Negative Predictive Value</i>
OPAL	: <i>Vincristine, Prednisolone, Doxorubicin, L-asparaginase</i>
OS	: <i>Overall Survival</i>
PD	: <i>Progressive Disease</i>
PET	: <i>Positron emission tomography</i>
PFS	: <i>Progressive Free Survival</i>
PPV	: <i>Positive Predictive Value</i>
PR	: <i>Partial Response</i>
RCHOP	: <i>Rituximab-Cyclophosphamide-Hydroxydaunorubicin-Oncovin-Prednisone</i>
REAL	: <i>Revised European-American lymphoid neoplasms</i>
SD	: <i>Stable Disease</i>
SEER	: <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer And Activator Of Transcription 3</i>
VAP	: <i>Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone</i>
WBC	: <i>White Blood Cells</i>