

**HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PRE-
KEMOTERAPI DENGAN RESPONS TERAPI PADA PASIEN
LIMFOMA NON HODGKIN *DIFFUSE LARGE B-CELL*
LYMPHOMA YANG MENERIMA RCHOP
6 SIKLUS**

**Penelitian Observasional Analitik Kohort Retrospektif
di RSUD Dr. Soetomo Surabaya**

**Penelitian Karya Akhir
untuk Mendapatkan Keterangan Keahlian Ilmu Penyakit Dalam**



SOFFY ENGGAR RAKHMADANTI
NIM 011628026307

**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



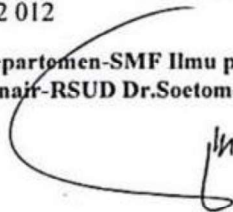
Ummi Maimunah, dr., Sp.PD., K-GEH, FINASIM
NIP. 19640110 198903 2 012

Biro Koordinasi IV



Dr. Soebagijo Adi, dr. Sp.PD., K-EMD, FINASIM, FACP
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 : Soffy Enggar Rakhmadanti

NIM : 011628026307

Judul Penelitian : Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit Pre-Kemoterapi dengan Respons Terapi Pasien Limfoma Non Hodgkin *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* yang Menerima RCHOP 6 Siklus

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 : 25 Agustus 2022

Yang Membuat Pernyataan



Soffy Enggar Rakhmadanti, dr.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah dan rahmat-Nya sehingga penelitian karya akhir yang berjudul “Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit Pre-Kemoterapi dengan Respons Terapi Pasien Limfoma Non Hodgkin *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* yang Menerima RCHOP 6 Siklus”, suatu penelitian analitik dengan data sekunder 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 ijin 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 ijin 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. Ugroseno Y.B, dr., SpPD, K-HOM dan Prof Dr. Ami Ashariati, dr., SpPD, K-HOM, yang telah memberikan bimbingan dan dorongan sehingga penelitian ini dapat terselesaikan; serta pembimbing statistik saya Atika S.Si., M.Kes., yang telah memberikan bimbingan hingga akhir penelitian;
- 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 Sugiyono dan Ibu Siti Homsyah, 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;
- Suami tercinta Ilham Munandar, dr., Sp PD, dan buah hati kami, Muhammad Alfarezi Abdillah, yang dengan penuh cinta kasih terdalam, pengorbanan terbesar, kesabaran terluas, terima kasih atas dukungan, doa, dan semangat yang tak pernah putus selama ini;
- Saudara kandung saya, Lambang Raspriyo Aji, Niken, Awing Budi Hayat, dan Distya yang turut serta memberikan semangat, dukungan, dan doa untuk terus berjuang menyelesaikan pendidikan spesialisasi ini;
- Mertua saya Bapak Alusumi dan Ibu Wa Ode Nursida Safiu, serta seluruh keluarga besar yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, terima kasih atas segala dukungan, kekuatan dan doa yang terus mengalir kepada saya selama 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, 25 Agustus 2022

Penulis

ABSTRAK

Hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit Pre-Kemoterapi dengan Respon Terapi RCHOP pada pasien Limfoma Non Hodgkin *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*

Soffy Enggar Rakhmadanti

Latar Belakang : *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (DLBCL) adalah sub tipe LNH yang paling banyak ditemukan di seluruh dunia dan tergolong agresif dengan progresivitas yang cepat. Kejadian relaps dan refrakter pada pasien LNH DLBCL ditemukan masih cukup tinggi walaupun sudah mendapat kemoterapi regimen RCHOP. Selama dua dekade terakhir, sejumlah penelitian telah dilakukan untuk menemukan faktor prognostik baru yang diharapkan dapat mengidentifikasi prognosis buruk pada pasien LNH DLBCL diantaranya, profil ekspresi gen, analisis mutasi, berbagai imunohistokimia, serum betamikroglobulin dan beberapa indeks hematologi. Rasio neutrofil limfosit merupakan rasio sel darah tepi yang paling banyak diteliti sebagai faktor prognostik baru pada LNH DLBCL karena pemeriksaannya tergolong murah dan mudah diakses. Beberapa studi sebelumnya berhasil mengaitkan rasio neutrofil limfosit yang tinggi dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien LNH DLBCL setelah mendapat kemoterapi RCHOP. Studi lainnya juga berhasil menunjukkan bahwa respons komplit lebih banyak dicapai oleh pasien LNH DLBCL dengan rasio neutrofil limfosit yang lebih rendah.

Metode : Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan rancangan retrospektif untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit dengan respons terapi RCHOP pasien LNH DLBCL di RSUD Dr. Soetomo.

Hasil : Respons terapi pada 86 subjek penelitian ini terdiri dari *complete response* sebanyak 45 orang (58.1%), *partial response* sebanyak 11 orang (12.8%), *stable disease* 21 orang (24.4%), dan *progressive disease* sebanyak 9 orang (10.5%) . Data penelitian ini memberikan informasi mengenai tidak adanya hubungan yang bermakna antara NLR dengan respons terapi RCHOP pada pasien DLBCL ($p = 0.172$).

Kesimpulan : Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara NLR dengan respons terapi pada pasien DLBCL.

Kata kunci : *neutrophils lymphocyte ratio, LNH, DLBCL, treatment response*

ABSTRACT

THE ASSOCIATION OF NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO PRE-CHEMOTHERAPY WITH TREATMENT RESPONSES IN NON HODGKIN LYMPHOMA DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Soffy Enggar Rakhmadanti

Background : Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) is the most common Non Hodgkin's Lymphoma (NHL) subtype and it is classified as an aggressive tumor with rapid progression. A high incidence of relapse dan refractory events in NHL DLBCL patients is still found in patients who have received the RCHOP chemotherapy regimen. During the last two decades, a number of studies have been carried out to find new prognostic factors that are expected to identify poor prognosis in NHL DLBCL including, gene expression profiles, mutation analysis, serum beta-microglobulin, and other hematological parameters. Recently, the neutrophil lymphocyte ratio is the most common hematological parameter that has been studied as a new prognostic factor in NHL DLBCL because it is inexpensive and easily accessible. Several previous studies have successfully associated a high neutrophil lymphocyte ratio with a poorer prognosis in NHL DLBCL after receiving RCHOP chemotherapy. Another previous study also succeeded in showing that higher incidence of complete responses were achieved by NHL DLBCL patients with a lower neutrophil lymphocyte ratio.

Methods : This study was an analytical observational study with a retrospective design to determine the correlation between the neutrophil lymphocyte ratio and the response to RCHOP therapy ini NHL DLBCL patients at Dr. Soetomo Teaching Hospital.

Results : The response to therapy in 86 subjects of this study consisted of 58.1% complete response, 12.8% partial response, 24.4% stable disease, and 10.5% progressive disease. The NLR had no statistically significant correlation with post-treatment response to RCHOP therapy in DLBCL patients ($p = 0.172$).

Conclusion : This study showed the NLR had no statistically significant correlation with post-treatment response to RCHOP therapy in DLBCL patients.

Keywords : *neutrophils lymphocyte ratio, LNH, DLBCL, treatment response*

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Lembar Pernyataan Keaslian Penelitian.....	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	viii
Abstract	ix
Daftar Isi	x
Daftar Tabel	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Lampiran	xiv
Daftar Singkatan	xv
 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 Manfaat penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat ilmu pengetahuan	5
1.4.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan.....	5
 Bab 2: Tinjauan Pustaka	 6
2.1 Limfoma Non Hodgkin	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Etiologi	7
2.1.4 Presentasi Klinis	8
2.1.5 Diagnosis	8
2.1.6 Terapi	11
2.1.6.1 Rituksimab	13
2.1.6.2 Siklofosfamid.....	13
2.1.6.3 Doksorubisin.....	14
2.1.6.4 Vinkristin	15
2.1.6.5 Prednison	16
2.1.7 Respons Kemoterapi	16
2.1.8 Prognosis	18
2.2 Limfoma Non Hodgkin <i>Diffuse Large</i> <i>B-Cell Lymphoma (DLBCL)</i>	20
2.3 Rasio Neutrofil Limfosit	21
2.3.1 Rasio Neutrofil Limfosit pada Keganasan	23
2.3.2 Rasio Neutrofil Limfosit pada LNH DLBCL	29
 Bab 3. Kerangka Konsep dan Hipotesis Penelitian	 32
Kerangka Konsep	32

Hipotesis Penelitian.....	35
Bab 4. Metode Penelitian.....	36
4.1 Rancangan Penelitian	36
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	36
4.3 Metode Sampling	36
4.3.1 Populasi Penelitian	36
4.3.2 Sampel Penelitian.....	36
4.3.3 Cara Pengambilan sampel.....	37
4.3.4 Perkiraan Besar Sampel	37
4.3.5 Kriteria Inklusi	38
4.3.6 Kriteria Eksklusi.....	38
4.4 Variabel penelitian	38
4.5 Definisi Operasional.....	39
4.6 Protokol Penelitian	46
4.7 Analisis Data	47
Bab 5. Hasil Penelitian.....	48
5.1 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian	48
5.2 Distribusi Subjek Penelitian berdasarkan Nilai Rasio Neutrofil Limfosit sebelum Kemoterapi RCHOP	50
5.3 Distribusi Subjek Penelitian berdasarkan Kelompok Respons Terapi	52
5.4 Hubungan Nilai Rasio Neutrofil Limfosit dengan Respons Terapi.....	55
Bab 6. Pembahasan.....	58
6.1 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian	58
6.2 Distribusi Subjek Penelitian berdasarkan Nilai Rasio Neutrofil Limfosit sebelum Kemoterapi RCHOP	64
6.3 Distribusi Subjek Penelitian berdasarkan Kelompok Respons Terapi.....	66
6.4 Hubungan Nilai Rasio Neutrofil Limfosit dengan Respons Terapi RCHOP	68
6.5 Keterbatasan dan Kelemahan Penelitian	72
Bab 7. Penutup	74
7.1 Kesimpulan.....	74
7.2 Saran.....	75
Daftar Pustaka.....	76
Lampiran	88

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Staging Limfoma Maligna berdasarkan Ann Arbor	10
Tabel 2.2 Kriteria Respons LNH <i>revised</i> IWG	17
Tabel 2.3 Kriteria Respons WHO	18
Tabel 2.4 <i>The International Prognostic Index</i> (IPI).....	19
Tabel 4.1 Kriteria Respons WHO	41
Tabel 5.1 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian	49
Tabel 5.2 Profil Hematologi pada Subjek Penelitian	50
Tabel 5.3 Distribusi Rentang Nilai dan Median NLR berdasarkan Kelompok Respons Terapi	56
Tabel 5.4 Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit Pre-Kemoterapi Dan Respons Terapi	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Faktor-faktor pemicu perekrutan neutrofil oleh sel tumor	26
Gambar 2.2 Polarisasi sel neutrofil dan aktivitas neutrofil	29
Gambar 4.1 Protokol Penelitian	46
Gambar 5.1 Distribusi Nilai Rasio Neutrofil Limfosit pada Subjek Penelitian.....	51
Gambar 5.2 Distribusi Nilai NLR berdasarkan Jenis Kelamin	51
Gambar 5.3 Distribusi Nilai NLR berdasarkan Stadium	52
Gambar 5.4 Distribusi Subjek Penelitian Kelompok Respons Terapi	53
Gambar 5.5 Distribusi Kelompok Respons Terapi berdasarkan Jenis Kelamin	54
Gambar 5.6 Distribusi Kelompok Respons Terapi berdasarkan Stadium	55
Gambar 5.7 Distribusi Nilai NLR berdasarkan Respons Terapi.....	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Klasifikasi LNH.....	79
Lampiran 2. Form Pelaporan Data	80
Lampiran 3. Etik Penelitian	84
Lampiran 4. Data dan Statistik Penelitian.....	85

DAFTAR SINGKATAN

ADCC	: <i>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i>
ARG1	: <i>Arginase 1</i>
ASCT	: <i>Autologous Stem Cell Transplant</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
BCL-2	: <i>B-Cell Lymphoma 2</i>
CDC	: <i>Complement-Dependent Cellular</i>
CDCC	: <i>Complement-Dependent Cellular Cytotoxicity</i>
CD8	: <i>Cluster of differentiation 8</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CKD-EPI	: <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CLL	: <i>Chronic Lymphocytic Leukaemia</i>
COO	: <i>Cell Of Origin</i>
CR	: <i>Complete Response</i>
CRu	: <i>Complete Response unconfirmed</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
DLBCL	: <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>
DMT2	: <i>Diabetes melitus tipe 2</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ECOG	: <i>Eastern Cooperatif Oncology Group</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
Er β	: <i>Estrogen Receptor β</i>
FNAB	: <i>Fine-Needle Aspiration Biopsy</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
G-MDSC	: <i>Granulocyte-like myeloid derived suppressor cells</i>
HbA1C	: <i>Haemoglobin A1C</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IBD	: <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
IFN- β	: <i>Interferon beta</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin 1 beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IPI	: <i>The International Prognostic Index</i>
IWG	: <i>International Working Group</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
LNH	: <i>Limfoma Non Hodgkin</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinase-9</i>
NE	: <i>Neutrophil elastase</i>
NF-kB	: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
OS	: <i>Overall Survival</i>
PD	: <i>Progressive Disease</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
PFS	: <i>Progression Free Survival</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3-kinases</i>
PGK	: <i>Penyakit ginjal kronis</i>

PR	: <i>Partial Response</i>
RA	: <i>Rheumatoid Arthritis</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SD	: <i>Stable Disease</i>
SLE	: <i>Systematic Lupus Erymathosus</i>
TANs	: <i>Tumor Associated Neutrophils</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor beta</i>
TNF α	: <i>Tumour Necrosis Factor Alpha</i>
TTGO	: <i>Test Toleransi Glukosa Oral</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>