

Efek Samping Hematologi pada Pasien Limfoma Non-Hodgkin *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* yang Mendapat Kemoterapi RCHOP

Studi Deskriptif Observasional Retrospektif di RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

Penelitian Karya Akhir untuk mendapatkan
Keterangan Keahlian Ilmu Penyakit Dalam



KIKI NIRMAWATI, dr
NIM 011718026306

Pembimbing:

Prof.Dr. Ami Ashariati, dr., Sp.PD, K-HOM, FINASIM
Prof.Dr. S.Ugroseno Y.B, dr., Sp.PD, K-HOM, FINASIM

**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 MEMENUHI SYARAT**

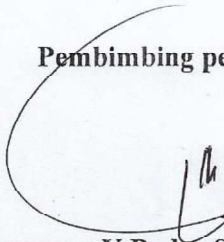
**Oleh
Pembimbing Utama**



Prof.Dr. Ami Ashariati, dr., Sp.PD, K-HOM, FINASIM

NIP . 19540930 198111 2 001

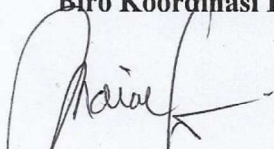
Pembimbing pendamping



Prof.Dr. S.Ugroseno Y.B, dr., Sp.PD, K-HOM, FINASIM

NIP . 19630916 198903 1 009

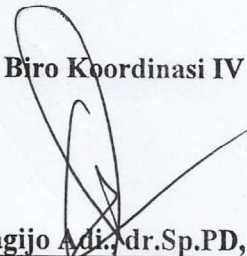
Biro Koordinasi II



Ummi Maimunah, dr., Sp.PD, K-GEH,

NIP . 19640110 198903 2 012

Biro Koordinasi IV



Dr.Soebagijo Adi, dr.Sp.PD, K-EMD,

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 : Kiki Nirmawati
NIM : 011718026306
Judul penelitian : Efek Samping Hematologi pada Pasien Limfoma Non-Hodgkin *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* yang Mendapat Kemoterapi RCHOP

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya akhir sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan 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: 4 Januari 2023

Yang Membuat Pernyataan



Kiki Nirmawati, dr

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah dan rahmat-Nya sehingga penelitian karya akhir yang berjudul “Efek Samping Hematologi pada Pasien Limfoma Non-Hodgkin *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* yang Mendapat Kemoterapi RCHOP”, suatu penelitian deskriptif 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. Ami Ashariati, dr., SpPD, K-HOM dan Prof. Dr. Ugroseno Y.B, dr., SpPD, K-HOM, 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;
- Keluarga saya yang telah turut serta memberikan semangat, dukungan, dan doa untuk terus berjuang menyelesaikan pendidikan spesialisasi ini, terutama kedua orang tua saya tercinta 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;
- 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, 4 Januari 2023

Penulis

ABSTRAK

Efek Samping Hematologi pada Pasien Limfoma Non-Hodgkin *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* yang Mendapat Kemoterapi RCHOP

Kiki Nirmawati

Latar Belakang: Limfoma non-Hodgkin DLBCL adalah jenis yang paling umum dari LNH, meskipun jenis agresif namun sebagian besar kasus berespons baik dengan pemberian kemoterapi standar RCHOP. Selain tingkat kelangsungan hidup pasien LNH DLBCL telah meningkat sejak era RCHOP, efek samping terkait pengobatan juga meningkat, diantaranya efek samping hematologi. Upaya untuk meminimalkan morbiditas dan mortalitas terkait pengobatan adalah salah satu masalah yang penting dalam mengobati pasien LNH DLBCL. Pada penelitian sebelumnya efek samping yang sering ditemui pada pasien yang mendapat kemoterapi RCHOP adalah anemia, neutropenia, dan trombositopenia.

Tujuan: Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui jenis efek samping hematologi pada pasien LNH DLBCL yang mendapat kemoterapi RCHOP.

Metode: Penelitian ini merupakan studi deskriptif observasional retrospektif menggunakan data sekunder rekam medis pasien LNH DLBCL yang mendapat kemoterapi RCHOP. Sampel penelitian diambil secara *total sampling*, data dari rekam medik yang dicatat adalah kadar Hb, neutrofil, dan trombosit pasien pascakemoterapi RCHOP.

Hasil: Dari 50 subjek penelitian, Sebagian besar subjek berusia 46-60 tahun (52%), jenis kelamin laki-laki (64%), skor ECOG 0-1 (94%), skor IPI ≤ 2 (82%), stadium I-II (42%) dan tanpa komorbid (88%). Didapatkan ESO hematologi paling banyak adalah anemia (54%), kemudian neutropenia (28%), dan trombositopenia (6%). Efek samping hematologi didapatkan paling banyak pada siklus ke-1. Efek samping hematologi paling tinggi didapatkan pada laki-laki (anemia 70,4%; neutropenia 57,1%; trombositopenia 66,7%). Berdasarkan usia, ESO hematologi anemia paling banyak pada usia 46-60 tahun (48,1%), sedangkan neutropenia (50%) dan trombositopenia (66,7%) paling banyak pada usia > 60 tahun. Berdasarkan skor ECOG, ESO hematologi paling tinggi pada skor ECOG 0-1 (anemia 92,6%; neutropenia 85,7%; trombositopenia 66,7%). Berdasarkan skor IPI, ESO hematologi paling tinggi pada skor IPI ≤ 2 (anemia 77,8%; neutropenia 78,6%; trombositopenia 66,7%). Berdasarkan stadium *Ann Arbor* dan keterlibatan ektranodal, secara umum ESO hematologi didominasi kelompok stadium III-IV (anemia 40,7%; neutropenia 50%), sedangkan trombositopenia paling banyak didapatkan pada kelompok stadium I-II (33,3%). Berdasarkan komorbid, ESO hematologi didominasi pada kelompok pasien tanpa komorbid (anemia 92,6%; neutropenia 85,7%; trombositopenia 66,7%).

Kesimpulan: Pada pasien LNH DLBCL yang mendapat kemoterapi RCHOP berisiko terjadi ESO hematologi, dimana paling banyak yaitu anemia, kemudian neutropenia, dan trombositopenia. Bentuk ESO hematologi paling banyak terjadi pada laki-laki, usia tua, skor ECOG 0-1, skor IPI ≤ 2 , stadium lanjut (III-IV), dan tanpa komorbid.

Kata kunci: anemia, neutropenia, trombositopenia, RCHOP, DLBCL

ABSTRACT

Hematological Side Effects of RCHOP Chemotherapy in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*

Kiki Nirmawati

Background: *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (DLBCL) is the most common type of Non-Hodgkin lymphoma, although it is an aggressive type, most cases respond well to standard RCHOP chemotherapy. While the survival rate of DLBCL patients has increased since the RCHOP era, treatment-related side effects have also increased, including haematological side effects. Efforts to minimize treatment-related morbidity and mortality are one of the most important issues in treating DLBCL patients. In previous studies, the side effects that were often encountered in patients receiving RCHOP chemotherapy were anemia, neutropenia, and thrombocytopenia.

Objective: This study aims to know the types of hematological side effects of RCHOP chemotherapy in patients with Non-Hodgkin lymphoma DLBCL.

Methods: This were descriptive observational study using secondary data from medical records of Non-Hodgkin lymphoma DLBCL patients receiving RCHOP chemotherapy.

Results: 50 samples were obtained, most of the subjects were aged 46-60 years (52%), male sex (64%), ECOG score 0-1 (94%), IPI score ≤ 2 (82%), stage I-II (42%) and without comorbidities (88%). The most common hematological side effects were anemia (54%), then neutropenia (28%), and thrombocytopenia (6%). Most of the hematological side effects were found in the 1st cycle. The highest haematological side effects were found in men (anemia 70.4%; neutropenia 57.1%; thrombocytopenia 66.7%). Based on age, anemia was most common at the age of 46-60 years (48.1%), while neutropenia (50%) and thrombocytopenia (66.7%) were most common at ages > 60 years. Based on the ECOG score, hematological side effects were mostly at ECOG score 0-1 (anemia 92.6%; neutropenia 85.7%; thrombocytopenia 66.7%). Based on the IPI score, hematological side effects were mostly at IPI score ≤ 2 (anemia 77.8%; neutropenia 78.6%; thrombocytopenia 66.7%). Based on the Ann Arbor stage and extranodal involvement, in general, hematological side effects were mostly at stage III-IV (anemia 40.7%; neutropenia 50%), while thrombocytopenia was most commonly found at stage I-II (33.3%). Based on comorbidities, hematological side effects were mostly in patients without comorbidities (anemia 92.6%; neutropenia 85.7%; thrombocytopenia 66.7%).

Conclusion: Non-Hodgkin lymphoma DLBCL patients who receive RCHOP chemotherapy were at risk for hematological side effects, mostly anemia, then neutropenia, and thrombocytopenia. Hematological side effects occur mostly in males, old age, ECOG score 0-1, IPI score ≤ 2 , advanced stage (III-IV), and without comorbidities.

Keywords: anemia, neutropenia, thrombocytopenia, RCHOP, DLBCL

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	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 Ilmu Pengetahuan	4
1.4.2 Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan	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 Diagnosis	7
2.1.5 <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>	11
2.1.6 Terapi	13
2.1.7 Prognosis	21
2.2 Efek Samping Kemoterapi	22
2.2.1 Efek Samping Hematologi	22
2.3.2 Efek Samping Non-Hematologi	29
Bab 3. Kerangka Konsep	31
Bab 4. Metode Penelitian	35
4.1 Rancangan Penelitian	35
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	35
4.3 Metode Sampling	35
4.3.1 Populasi Penelitian	35
4.3.2 Sampel Penelitian	35
4.3.3 Besar dan Teknik Pengambilan Sampel	36
4.3.4 Kriteria Inklusi	36

4.3.5 Kriteria Eksklusi	36
4.4 Variabel Penelitian	37
4.5 Definisi Operasional	37
4.6 Protokol Penelitian	43
4.7 Analisis Data	44
Bab 5 Hasil Penelitian	45
5.1 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian	46
5.2 Distribusi ESO Hematologi Pascakemoterapi RCHOP	47
5.3 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan Jenis Kelamin	48
5.4 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan Usia	48
5.5 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan <i>Performance Status</i>	49
5.6 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan Skor IPI	49
5.7 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan Stadium <i>Ann Arbor</i> dan keterlibatan ektranodal	50
5.8 Distribusi ESO Berdasarkan Komorbid	51
Bab 6 Pembahasan	52
6.1 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian	52
6.2 Distribusi ESO Hematologi Pascakemoterapi	58
6.3 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan Jenis Kelamin	62
6.4 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan Usia	64
6.5 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan <i>Performance Status</i>	65
6.6 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan Skor IPI	66
6.6 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan Stadium dan Keterlibatan Estranodal	67
6.7 Distribusi ESO Berdasarkan Komorbid	68
Bab 7 Penutup	71
7.1 Kesimpulan	71
7.2 Saran	71
Daftar Pustaka	73
Lampiran	82

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Stadium Limfoma Maligna menurut <i>Ann Arbor</i>	8
Tabel 2.2 Klasifikasi <i>International Working Formulation</i> (IWF)	10
Tabel 2.3 Klasifikasi REAL/WHO	10
Tabel 2.4 <i>The International Prognostic Index</i> (IPI)	22
Tabel 2.5 Jenis dan derajat efek samping hematologi CTCAE 2017	23
Tabel 5.1 Karakteristik klinis subjek penelitian	46
Tabel 5.2 Distribusi ESO hematologi pascakemoterapi RCHOP	47
Tabel 5.3 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan Jenis kelamin	48
Tabel 5.4 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan Usia	48
Tabel 5.5 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan <i>Performance Status</i>	49
Tabel 5.6 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan Skor IPI	49
Tabel 5.7 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan Stadium <i>Ann Arbor</i> Dan Keterlibatan Ekstranodal	50
Tabel 5.8 Distribusi ESO Hematologi Berdasarkan Komorbid	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Peran Myc pada Patogenesis Limfoma	12
Gambar 2.2 Mekanisme dan Titik Kerja Beberapa Agen Kemoterapi	17
Gambar 2.2 Mekanisme Kematian Sel yang Dimediasi Rituximab	19
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	31
Gambar 4.7 Protokol Penelitian	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Letter of Exemption</i>	82
Lampiran 2. Lembar Pengumpul Data	83
Lampiran 3. Analisis Hasil Penelitian	89
Lampiran 4. Hasil Penelitian	97

DAFTAR SINGKATAN

ADCC	: <i>Antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>
ANC	: <i>Absolute Neutrophil Count</i>
Bak	: <i>Bcl-2 antagonist/killer</i>
Bax	: <i>Bcl-2 associated X protein</i>
Bcl	: <i>B-Cell Lymphoma</i>
Bcl-x(L)	: <i>B-cell lymphoma-extra large</i>
CDC	: <i>Complement-Dependent Cellular</i>
CHOP	: <i>Cyclophosphamide, hidrokso-epirubicin, oncovin dan prednisone</i>
CMOPP	: <i>Cyclophosphamide, Vincristine, Prokarbazin, prednison</i>
CTCAE	: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Event</i>
CVP	: <i>Cyclophosphamide, Vincristine dan prednison</i>
DLBCL	: <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>
ERK	: <i>Extracellular signal regulated kinase</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr virus</i>
ECOG	: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ESO	: <i>Efek samping obat</i>
EPO	: <i>Eritropoietin</i>
Fc	: <i>Fragment crystallizable</i>
FcγR	: <i>Fc gamma receptors</i>
FNAB	: <i>Fine needle aspiration biopsy</i>
FND	: <i>Fludarabin, Mitoksantron, Dexametason</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>
Hb	: <i>Haemoglobin</i>
HbA1C	: <i>Haemoglobin A1C</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HTLV-1	: <i>Human T-Cell Lymphotropic Virus</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
IgG	: <i>Imunoglobulin G</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IMT	: <i>Indeks massa tubuh</i>
IPI	: <i>The International Prognostic Index</i>
ITP	: <i>Idiopathic thrombocytopenic purpura</i>
IWF	: <i>International Working Formulation</i>
LDH	: <i>Laktat dehydrogenase</i>
LH	: <i>Limfoma Hodgkin</i>
LNH	: <i>Limfoma Non-Hogdkin</i>
M-BACOD	: <i>Metothrexate, Bleomisin, Adriamisin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexametason, Folinic acid</i>
NF-kB	: <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>
NK	: <i>Natural killer cell</i>
P53	: <i>Protein 53</i>
RCHOP	: <i>Rituximab-Cyclophosphamide-Hydroxydaunorubicin-Oncovin-Prednisone</i>
REAL	: <i>Revised European-American lymphoid neoplasms</i>

RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
RSUPN	: Rumah Sakit Umum Pusat Nasional
SEER	: <i>Surveillance, Epidemiology and End-Results</i>
SLE	: <i>Systematic Lupus Erymathosus</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
Top2A	: Topoisomerase II α
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	: <i>World Health Organization</i>