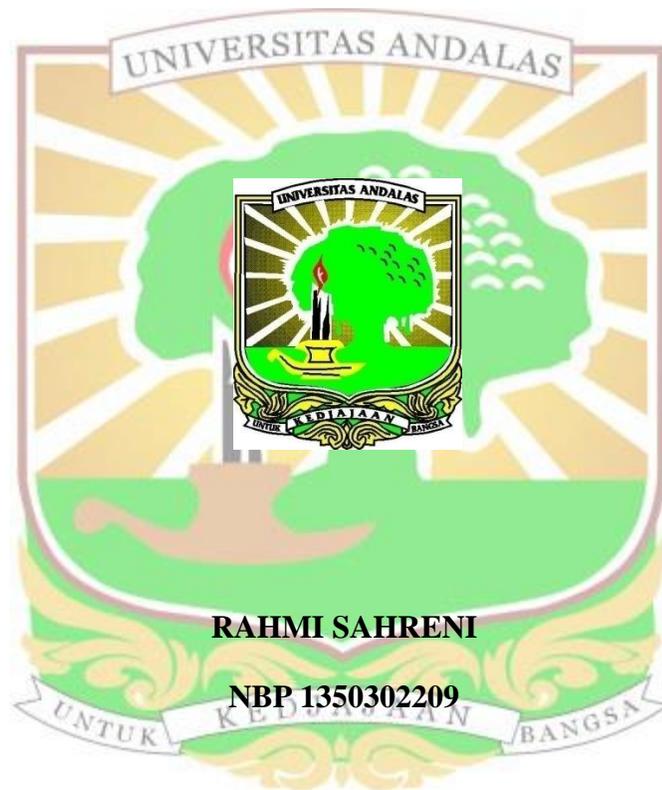


TESIS

**KORELASI ANTARA EKSPRESI *PHOSPHORYLATED AKT*
DENGAN KADAR LAKTAT DEHIDROGENASE SERUM
PADA LIMFOMA NON HODGKIN**



RAHMI SAHRENI

NBP 1350302209

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
RSUP dr.M. DJAMIL PADANG**

2018

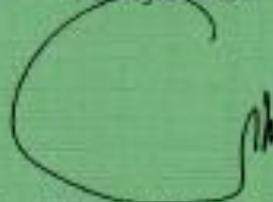
**KORELASI ANTARA EKSPRESI PHOSPHORYLATED AKT DENGAN
KADAR LAKTAT DEHIDROGENASE SERUM PADA
LIMFOMA NON HODGKIN**

Oleh

RAHMI SAHRENI

Tesis ini untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Spesialis Ilmu Penyakit Dalam
Program Studi Pendidikan Profesi Dokter Spesialis

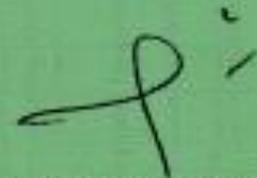
Disetujui oleh :



Dr. dr. Irza Wahid, SpPD-KHOM, FINASIM
Pembimbing



Prof. dr. Nuzirwan Acang, DTM&H, SpPD-KHOM, FINASIM
Pembimbing



dr. Eifel Faheri, SpPD-KHOM
Pembimbing



Dr. dr. Irza Wahid, SpPD-KHOM, FINASIM
KPS PPDS Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



Dr. dr. Najirman, SpPD-KR, FINASIM
Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
RS. Dr. M. Djamil Padang

Abstrak

Latar Belakang

Limfoma Non Hodgkin (LNH) adalah kelompok keganasan primer limfosit yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T, dan sangat jarang berasal dari sel NK (*natural killer*) yang berada dalam sistem limfe yang sangat heterogen, baik tipe histologis, gejala, perjalanan klinis, respon terhadap pengobatan, maupun prognosis. Penatalaksanaan LNH berkembang dengan pesat bermula dengan kemoterapi konvensional dengan regimen CHOP, terapi target antibodi monoklonal CD 20 Rituximab tetapi masih belum memuaskan karena tingginya angka relaps dan adanya bukti resistensi Rituximab. Oleh karena itu berkembanglah penelitian yang melihat peran jalur transduksi sinyal PI3K/AKT/mTOR sebagai terapi target pada LNH. Aktivasi jalur ini akan terjadi fosforilasi AKT menjadi *phosphorilated* AKT (pAKT) yang menyebabkan efek di tingkat seluler yaitu proliferasi sel yang ditandai dengan peningkatan kadar LDH serum pada pasien LNH.

Tujuan

Untuk mengetahui hubungan ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum pada Limfoma Non Hodgkin

Metode

Penelitian observasional dengan metode potong lintang dilakukan pada 25 kasus LNH yang belum menjalani kemoterapi di RS M Djamil Padang dan beberapa RS swasta di kota Padang. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 25 sampel dan diperiksa ekspresi pAKT dan kadar LDH serum kemudian dilakukan uji korelasi.

Hasil

Dari 25 sampel penelitian diperoleh nilai rerata ekspresi pAKT yaitu 15,24% sedangkan rerata kadar LDH serum yaitu 364,72 IU/L dan terdapat korelasi yang bermakna antara ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum pada LNH ($p < 0,05$ $r = 0,91$)

Kesimpulan

Terdapat korelasi positif yang signifikan dengan gradasi yang sangat kuat antara rerata ekspresi pAKT dengan rerata kadar laktat dehidrogenase serum pada pasien Limfoma Non Hodgkin

Kata Kunci : Limfoma Non Hodgkin, ekspresi pAKT, LDH

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Limfoma Non Hodgkin (LNH) adalah kelompok keganasan primer limfosit yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T, dan sangat jarang berasal dari sel NK (*natural killer*) yang berada dalam sistem limfe yang sangat heterogen, baik tipe histologis, gejala, perjalanan klinis, respon terhadap pengobatan, maupun prognosis.¹

Insiden LNH berkisar 63.190 kasus pada tahun 2007 di Amerika Serikat (AS) dan merupakan penyebab kematian utama pada kanker pada pria usia 20-39 tahun. Insiden LNH terus mengalami peningkatan sekitar 3,4% setiap tahunnya. *The American Cancer Society* memperkirakan terdapat 65.980 kasus baru setiap tahun dan 19.500 di antaranya meninggal dunia akibat LNH pada tahun 2009. Data lain menyebutkan kejadian LNH telah meningkat secara dramatis, saat ini berada di peringkat kelima dalam kematian akibat kanker di AS. Kejadian tahunan LNH pada tahun 2000-2004 adalah 19,3 kasus per 100.000 orang, dan sekitar 66.120 kasus baru LNH pada tahun 2008, yang mewakili masing-masing 5% dan 4% dari semua jenis kanker pada pria dan wanita.^{2,3}

Limfoma Non Hodgkin menduduki peringkat ke 6 kanker terbanyak di Indonesia, bahkan Badan Koordinasi Nasional Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia (BAKORNAS HOMPEDIN) menyatakan, insiden limfoma lebih tinggi dari leukemia dan menduduki peringkat ketiga kanker yang tumbuh paling cepat setelah leukemia dan kanker paru.^{2,3,4} Berdasarkan Riset

Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, estimasi kejadian limfoma di Sumatera Barat sebanyak 453 orang.⁵ Pada tahun 2001 terdapat 70 kasus (81,39%) penderita LNH dari keseluruhan penderita limfoma maligna yang tercatat di laboratorium patologi anatomi RSUP dr M Djamil Padang. Insiden di Sumatera Barat yaitu sebanyak 75 kasus pertahun.⁶

Etiologi sebagian besar LNH tidak diketahui. Namun terdapat beberapa faktor risiko yang menyebabkan terjadinya LNH, yaitu onkogen, infeksi virus *Ebstein Barr Virus* (EBV), *Human T-leukemia Virus-I* (HTLV-I), penyakit autoimun dan defisiensi imun.^{3,5}

Penatalaksanaan terpenting LNH adalah kemoterapi. Kemoterapi merupakan terapi kanker menggunakan obat-obatan dengan tujuan untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker baik dengan membunuh sel secara langsung maupun dengan menghentikan pembelahan sel berdasarkan patogenesis tumor. Kemoterapi telah menjadi andalan untuk pengobatan LNH sejak pengembangan mustard nitrogen pada 1940-an. Berbagai macam kombinasi regimen kemoterapi yang digunakan antara lain CHOP (*cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednison*), CHOP-Bleo/Bacop (CHOP dan *bleomycine*), COMLA (*cyclophosphamide, vincristine, methotrexate with leucovorin rescue*), CVP/COP (*cyclophosphamide, vincristine, prednison*), C-MOPP (*cyclophosphamide, mechlorethamine, vincristine, prednison, procarbazine*) dan lain-lain. Kemoterapi kombinasi yang sering digunakan dalam pengobatan LNH yang terbukti efektif adalah kombinasi CHOP.^{7,8} Tingkat respons terhadap kemoterapi konvensional umumnya lebih besar dari 50%. Namun, kebanyakan pasien pada akhirnya

mengalami relaps. Selain itu efek samping kemoterapi yang ditimbulkan dapat berupa gejala yang ringan sampai berat seperti flebitis, nausea, neuropati, mialgia, stomatiis hingga menyebabkan *renal failure, myelosuppression, dan cardiotoxicity*. Menurut Chao *et al* (2013), regimen CHOP merupakan standar terapi pasien LNH dimana *5-year Overall Survival rate (OS)* 30-40%.⁹ Menurut Max (2013) walaupun pasien LNH yang telah menjalani kemoterapi dengan regimen CHOP akan mencapai respon komplit sekitar 40-50% tetapi akan mengalami relaps sekitar 3 tahun ke depan dengan *Overall Survival Rate (OS)* sekitar 30%.¹⁰.

Konsep mengenai pemberian kemoterapi berdasarkan pada siklus pertumbuhan dan pembelahan sel dimana terjadi proliferasi sel kanker yang meningkat.¹¹ Hal ini ditandai dengan peningkatan kadar Laktat Dehidrogenase serum (LDH).^{12,13,14} Aktivitas LDH serum terlihat meningkat pada banyak penderita kanker dan dengan demikian dapat digunakan sebagai marker prognostik. Serum LDH umumnya meningkat gangguan pada limfoproliferatif termasuk pada LNH. Menurut Hoffbrand (2005), kadar LDH yang mengalami peningkatan berarti terjadinya proliferasi sel yang lebih cepat dan luas serta menandakan adanya prognostik yang buruk. Hal ini sesuai dengan National Cancer Institute (2007) bahwa nilai LDH menggambarkan seberapa besar kerusakan jaringan yang terjadi.⁷

Selain kemoterapi kombinasi, perkembangan terapi LNH yaitu menggunakan terapi target menggunakan antibodimonoklonal rituximab. Tidak seperti kemoterapi yang bekerja secara kurang spesifik, terapi antibodi monoklonal rituximab ditujukan spesifik untuk antigen CD20 yang diekspresikan oleh semua sel limfosit B. Pada tahun 1999 rituximab telah disetujui dijadikan imunoterapi

sebagai antibodi monoklonal. Pada tahun 2002, untuk pertama kalinya radioimunoterapi disetujui. Rituximab dan radioimmunoterapi merevolusi pengobatan LNH, dan sekarang umum digunakan untuk semua fase LNH karena dapat meningkatkan tingkat respons dan kelangsungan hidup secara keseluruhan dari penyakit ini melalui aktivitas agen tunggal dan kombinasi dengan kemoterapi, dan melalui penggunaannya sebagai terapi konsolidasi dan terapi pemeliharaan setelah pengobatan awal.^{10,15} Menurut Lin *et al* (2005), pemberian regimen terapi kombinasi RCHOP secara signifikan lebih baik bila dibandingkan dengan pemberian regimen CHOP dengan *respon rate* 94% banding 75% serta remisi komplit sebesar 24% banding 7%. Menurut Lin *et al* (2005) *complete respon rate* LNH dengan RCHOP dan CHOP yaitu 41,9% dan 37,5% dan *overall respon rate* dengan RCHOP 83,8% dan CHOP 65,6%.¹⁶ Berdasarkan *Group d'Etude des Lymphomas del'Adulte* (GELA) report 5 years OS yaitu 58% pada pasien yang mendapat regimen R-CHOP bila dibandingkan dengan pasien yang mendapat regimen CHOP yaitu 45%.¹⁶

Sementara hasil terapi telah meningkat secara dramatis di era pasca rituximab, tetapi terdapat peningkatan bukti resistensi rituximab.^{17,18} Terdapat 30-60% LNH indolen resisten terhadap rituximab. Data lain menyebutkan bahwa pada pasien LNH relaps setelah pemberian agen rituximab, sekitar 60% akan gagal mencapai respon parsial atau respon lengkap dimana disebabkan adanya resistensi terhadap rituximab.^{17,18} Menurut Chong *et al* (2008), 5 Years Survival Rate (YSR) untuk pasien dengan limfoma folikel derajat rendah yang gagal merespons atau

resisten terhadap regimen pengobatan rituximab sebanyak 58% dan hanya sekitar 15% pasien limfoma folikular yang respon pada pengobatan awal dengan rituximab. Dengan demikian, mengatasi resistensi rituximab telah menjadi fokus utama perkembangan terapi terbaru pada limfoma.¹⁹

Pengobatan LNH sekarang telah mencapai perkembangan terbaru. Pada sepuluh tahun terakhir terjadi perkembangan hebat penelitian pada limfoma yang berkaitan dengan jalur transduksi sinyal yang dikembangkan untuk terapi terkini pada limfoma dimana terdiri dari 3 jalur yang terlibat yaitu *phosphatidylinositol 3 – kinase/ mammalian target of rapamycin* (PI3K /AKT/mTOR), *kinase reseptor sel-B/ spleen tirosin kinase* (BCR/Syk), dan *protein kinase C-beta* (PKC- β) yang diketahui penting untuk sel-sel limfoma yang masing-masing mempunyai inhibitor.¹⁰ Pada saat ini banyak studi yang fokus pada jalur PI3K/AKT/mTOR pada pasien LNH. Jalur ini dapat diaktifkan melalui beberapa reseptor selain reseptor sel B yaitu reseptor sel T dan reseptor tyrosin kinase. Jalur ini mengaktifkan AKT menjadi *phosphorylated* AKT (pAKT). Jalur ini merupakan muara dari aktivasi dari beberapa reseptor baik reseptor sel B, sel T dan Tyrosin Kinase. Jalur ini memainkan peranan penting dalam mempromosi fenotipe maligna dan memprediksi prognosis yang bermakna pada beberapa tumor padat dan pada beberapa keganasan hematologi termasuk pada LNH. Pengaktifan jalur ini menyebabkan peningkatan proliferasi sel, survival sel, angiogenesis serta supresi proses apoptosis.¹⁰

Menurut Dong *et al* (2016), terjadi overekspresi pAKT pada 48% kasus LNH terutama pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma* (DLBCL).²⁰ Menurut Hong *et*

al (2014) menyatakan terjadi overekspresi pAKT pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma* (DLBCL) dan peningkatan ekspresi pAKT bisa berkorelasi dengan prognosis yang buruk. Peningkatan ekspresi pAKT berkorelasi positif dengan stadium penyakit, kadar Laktat Dehidrogenase (LDH) serum serta *International Prognostic Index* (IPI) pada LNH. Peningkatan pAKT sering terjadi pada LNH pada stadium yang lanjut yaitu pada stadium III dan IV.²¹ Begitu juga dengan penelitian oleh Hasselbom *et al* (2010) dimana ekspresi pAKT yang tinggi memprediksi hasil yang lebih buruk yang mungkin mengindikasikan bahwa penghambatan jalur PI3K / AKT yang diaktifkan bisa menjadi kepentingan klinis terutama dalam hal pengobatan pada LNH. Peningkatan pAKT sering terjadi pada LNH dengan kadar LDH serum yang tinggi serta pada pasien dengan skor IPI yang tinggi.²² Pasien DLBCL dengan ekspresi pAKT tinggi juga menunjukkan ciri klinis yang berbeda dan diikuti dengan perburukan klinis yang lebih cepat dengan *Overall Survival* (OS) dan *Progressif Free Survival* (PFS) yang buruk^{23,24,25}.

Menurut Ma *et al* (2015) mendapatkan data bahwa terjadi peningkatan pAKT pada kelompok DLBCL yang resisten terhadap rituximab lebih besar dibandingkan dengan kelompok yang sensitif terhadap rituximab²⁶. Oleh karena tingginya angka morbiditas dan mortalitas LNH, tingginya angka relaps setelah kemoterapi dan adanya bukti resistensi rituximab dimana terdapat peran lain yaitu peran jalur transduksi sinyal terutama jalur PI3K/AKT/mTOR yang dapat dikembangkan sehingga dapat menjadi modalitas terapeutik yang menjanjikan dan biomarker prognosis pada LNH. Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik meneliti keterlibatan jalur transduksi sinyal yaitu jalur PI3K/AKT/mTOR pada

LNH dengan kadar LDH serum sebagai biomarker prognosis dan proliferasi sel pada LNH.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum pada Limfoma Non Hodgkin?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum adalah untuk mengetahui hubungan ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum pada Limfoma Non Hodgkin.

Tujuan Khusus adalah:

1. Untuk mengetahui ekspresi pAKT pada Limfoma Non Hodgkin
2. Untuk mengetahui kadar LDH serum pada Limfoma Non Hodgkin
3. Untuk mengetahui korelasi ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum pada Limfoma Non Hodgkin

1.4 Manfaat Penelitian

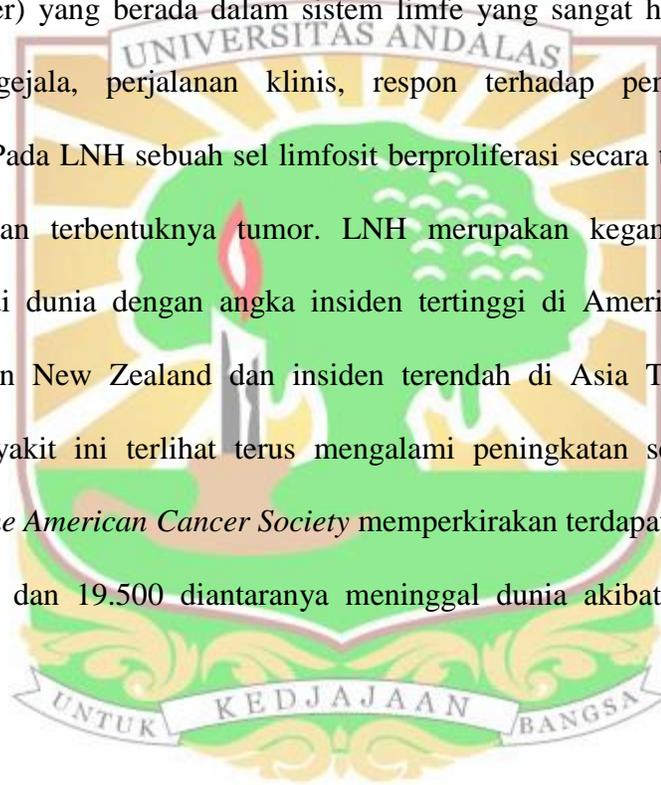
1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum pada Limfoma Non Hodgkin
2. Penelitian ini diharapkan dapat sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya perihal pertimbangan untuk pemeriksaan pAKT sebagai petanda prognostik dan terapi target pada Limfoma Non Hodgkin

BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1 Definisi Limfoma Non Hodgkin

Limfoma Non Hodgkin (LNH) adalah kelompok keganasan primer limfosit yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T, dan sangat jarang berasal dari sel NK (natural killer) yang berada dalam sistem limfe yang sangat heterogen, baik tipe histologis, gejala, perjalanan klinis, respon terhadap pengobatan, maupun prognosis.¹ Pada LNH sebuah sel limfosit berproliferasi secara tak terkendali yang mengakibatkan terbentuknya tumor. LNH merupakan keganasan yang umum ditemukan di dunia dengan angka insiden tertinggi di Amerika Serikat, Eropa, Australia dan New Zealand dan insiden terendah di Asia Timur dan Selatan. Insiden penyakit ini terlihat terus mengalami peningkatan sekitar 3,4% setiap tahunnya. *The American Cancer Society* memperkirakan terdapat 65.980 kasus baru setiap tahun dan 19.500 diantaranya meninggal dunia akibat LNH pada tahun 2009.⁴



2.2 Etiologi Limfoma Non Hodgkin

Etiologi terjadinya sebagian besar LNH sampai saat ini belum diketahui. Ada beberapa faktor risiko terjadinya LNH yaitu ; 1. Imunodefisiensi, dimana diketahui sekitar 25% kelainan herediter langka yang berhubungan dengan terjadinya LNH antara lain adalah *severe combined immunodeficiency*, *hypogammaglobulinemia*, *common variable immunodeficiency*, *Wiskott-Aldrich syndrome*, dan

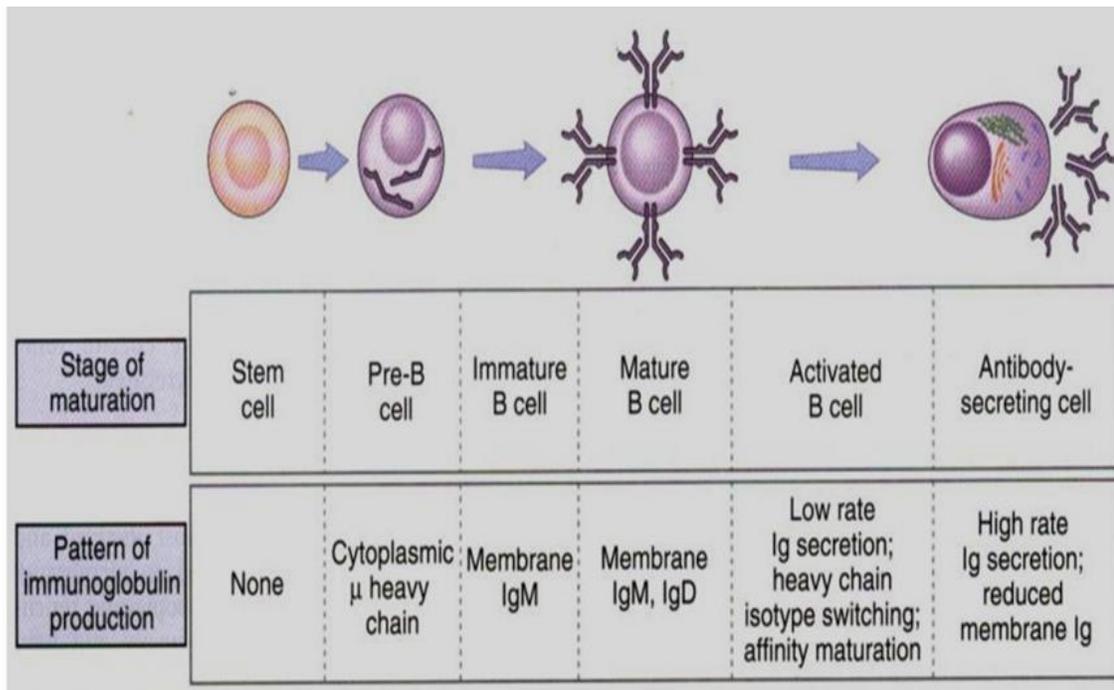
ataxia-telangiectasia. Limfoma yang berhubungan dengan kelainan-kelainan tersebut seringkali dihubungkan pula dengan *Epstein-Barr virus* (EBV) dan jenisnya beragam, mulai dari hiperplasia poliklonal sel B hingga limfoma monoklonal. 2. Agen Infeksius; EBV DNA ditemukan pada 95% limfoma Burkitt endemik, dan lebih jarang ditemukan pada limfoma Burkitt sporadik. Karena tidak pada semua kasus limfoma Burkitt ditemukan EBV, hubungan dan mekanisme EBV terhadap terjadinya limfoma Burkitt belum diketahui. Sebuah hipotesis menyatakan bahwa infeksi awal EBV dan faktor lingkungan dapat meningkatkan jumlah prekursor yang terinfeksi EBV dan meningkatkan risiko terjadinya kerusakan genetik. EBV juga dihubungkan dengan *Posttransplant Lymphoproliferative Disorders* (PTLDs) dan *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) *associated lymphomas*.

Selain EBV DNA, HTLV-1 juga merupakan agen penyebab leukimia/limfoma sel T dewasa/ imunodefisiensi (hereditas atau didapat) yang merupakan faktor pencetus untuk terjadinya limfoma sel B. Pada sindrom defisiensi imun didapat (AIDS) terdapat peningkatan insidensi limfoma di tempat-tempat yang tidak umum, misalnya di sistem saraf pusat. Limfoma tersebut biasanya berasal dari sel B dan secara histologi berderajat tinggi atau sedang. Enteropati yang diinduksi gluten serta limfadenopati angioimunoblastik merupakan faktor pencetus terjadinya limfoma sel T, dan beberapa limfoma jaringan limfoid yang terkait dengan mukosa (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) di lambung, faktor pencetusnya dikaitkan dengan infeksi *Helicobacter*. Infeksi hepatitis C juga telah diajukan sebagai faktor risiko terjadinya LNH. 3. Paparan Lingkungan dan

Pekerjaan; beberapa pekerjaan yang sering dihubungkan dengan risiko tinggi adalah peternak serta pekerja hutan dan pertanian. Hal ini disebabkan adanya paparan herbisida dan pelarut organik seperti benzen. 4. Diet dan Paparan Lainnya; risiko LNH meningkat pada orang yang mengkonsumsi makanan tinggi lemak hewani, merokok dan yang terkena paparan ultraviolet. 5. Transplantasi organ; pada tahun 1980 lesi limfoproliferatif dilaporkan muncul pada pasien yang menerima terapi immunosupresif kronik setelah menjalani transplantasi organ padat. Laporan terbaru dari *Stanford University* mengindikasikan 40% dari seluruh pasien yang bertahan dari transplantasi jantung berkembang menjadi limfoma maligna.^{1,2}

2.3 Patogenesis Limfoma Non Hodgkin

Prekursor limfosit dalam sumsum tulang adalah limfoblas. Perkembangan limfosit terbagi dalam dua tahap, yaitu tahap yang tidak tergantung antigen (*antigen independent*) dan tahap yang tergantung antigen (*antigen dependent*). Pada tahap I, sel induk limfoid berkembang menjadi sel pre-B, kemudian menjadi sel B imatur dan sel B matur, yang beredar dalam sirkulasi, dikenal sebagai *naive B-cell*. Apabila sel B terkena rangsangan antigen, maka proses perkembangan akan masuk tahap 2 yang terjadi dalam berbagai kopartemen folikel kelenjar getah bening, dimana terjadi *immunoglobuline gene rearrangement*. Pada tahap akhir menghasilkan sel plasma yang akan pulang kembali ke sumsum tulang.¹



Gambar 2.1. Diferensiasi dan maturasi Limfosit B¹

Berbeda dengan sel hematopoietik yang lain, limfosit kecil bukanlah merupakan sel tahap akhir dari perkembangannya, tetapi dapat merupakan permulaan limfopoiesis baru yang timbul sebagai reaksi terhadap rangsangan antigen yang tepat. Hal ini dibuktikan oleh Nowell pada tahun 1960 dan peneliti lain yang memperlihatkan sel limfosit kecil (matang) mampu mengadakan perubahan morfologi (transformasi) dan berproliferasi sebagai reaksi terhadap rangsangan lektin nabati. Seperti sel darah lainnya, sel limfosit dalam kelenjar limfe juga berasal dari sel-sel induk multipotensial di dalam sumsum tulang. Sel induk multipotensial pada tahap awal bertransformasi menjadi sel progenitor limfosit yang kemudian berdiferensiasi melalui 2 jalur. Sebagian mengalami pematangan

dalam kelenjar timus untuk menjadi sel limfosit T dan sebagian lagi menuju kelenjar limfe atau tetap berada dalam sumsum tulang dan berdiferensiasi menjadi sel limfosit B. Apabila ada rangsangan oleh antigen yang sesuai maka limfosit T maupun B akan bertransformasi menjadi bentuk aktif dan berproliferasi. ¹

Normalnya, ketika tubuh terpajan oleh zat asing, sistem kekebalan tubuh seperti sel limfosit T dan B yang matur akan berproliferasi menjadi suatu sel yang disebut imunoblas T atau imunoblas B. Pada LNH, proses proliferasi ini berlangsung secara berlebihan dan tidak terkendali. Hal ini disebabkan akibat terjadinya mutasi pada gen limfosit tersebut. Proliferasi berlebihan ini menyebabkan ukuran dari sel limfosit itu tidak lagi normal, ukurannya membesar, kromatinnya menjadi lebih halus, nukleolinya terlihat, dan protein permukaan selnya mengalami perubahan. ^{1,26}

Limfosit B dan T adalah unsur penting dari sistem kekebalan tubuh untuk melindungi terhadap agen infeksi. Secara umum, sel B menghasilkan antibodi dengan kapasitas *antigen-binding*, sedangkan sel T mengenali antigen yang disajikan oleh sel lainnya. Berbagai protein disekresikan atau sitokin yang dikeluarkan oleh sel T yang aktif berfungsi untuk mengingatkan dan mengkoordinasikan respon imun lokal. Mengingat pentingnya sel T dalam mengendalikan sel B juga sebagai fungsi kekebalan tubuh secara keseluruhan, mungkin tidak mengejutkan bahwa merupakan faktor risiko limfoma ganas yang ditandai dengan disregulasi atau penekanan fungsi sel T yang memungkinkan untuk EBV menyebabkan proliferasi dan transformasi sel B. Seperti dalam perkembangan kanker pada umumnya, transformasi sel neoplastik B atau T merupakan tahapan

dimana dengan akumulasi progresif lesi genetik yang mengakibatkan ekspansi klonal dan pembentukan tumor padat atau leukemia.²⁶

Perubahan sel limfosit normal menjadi sel limfoma merupakan akibat terjadinya mutasi gen pada salah satu sel dari sekelompok sel limfosit tua yang tengah berada dalam proses transformasi menjadi immunoblas. Mekanisme ini mungkin melibatkan disregulasi pertumbuhan sel, jalur transduksi sinyal dan kematian sel terprogram (apoptosis).¹ Proses transduksi sinyal dimana *Growth Factor* berikatan dengan reseptor dan mengaktifkannya sehingga reseptor yang aktif akan memicu serangkaian fosforilasi protein dan rangkaian mekanisme lainnya. Fosforilasi protein akan memicu perubahan pada faktor transkripsi yang menyebabkan perubahan ekspresi gen tertentu. Gen yang teraktivasi atau terinhibisi akan membentuk protein yang mempengaruhi proliferasi sel dan kematian sel (apoptosis). Beberapa gen berperan dalam patogenesis limfoma dan abnormalitas sitogenetik telah ditemukan pada beberapa tipe limfoma. Translokasi kromosom merupakan *genetic hallmark* keganasan limfoid. Proses ini diduga berhubungan dengan *antigen receptor gene arrangement* (gen Ig pada sel B).

Limfoma Non Hodgkin adalah 90% berasal dari sel B dimana terjadi keganasan dari sel limfoid yang terdapat terutama pada jaringan limfoid. Hal ini didasarkan pada didapatkannya ekspresi antigen *B-lineage-restricted* dan *clonal rearrangements* gen Immunoglobulin (Ig) rantai berat dan ringan. Perkembangan sel B di sumsum tulang dimulai dengan pembentukan gen-gen untuk variabel region antibodi rantai ringan dan berat pada progenitor sel B melalui proses yang disebut V D J (*Variable Diversity Joining recombination*). Pada proses ini, DNA

yang terletak diantara bagian gen mengalami delesi. Gen-gen pada *variable region* terbentuk dari elemen V, D dan J. Terdapat bermacam-macam segmen V, D, dan J pada *germ line* sel B sehingga setiap sel B memiliki gen tertentu untuk *variable region* yang berbeda. *Gene rearrangement* ini juga mempunyai petanda klonal tersendiri yang penting dalam analisis limfoma sel B. Sel B limfoma mempunyai sekuens $V_HN-D_H-N-J_H$ dan V_LN-J_H yang identik. Hal ini menunjukkan bahwa sel limfoma berasal dari sel B yang sama sehingga disebut monoklonaitas.^{1,26}

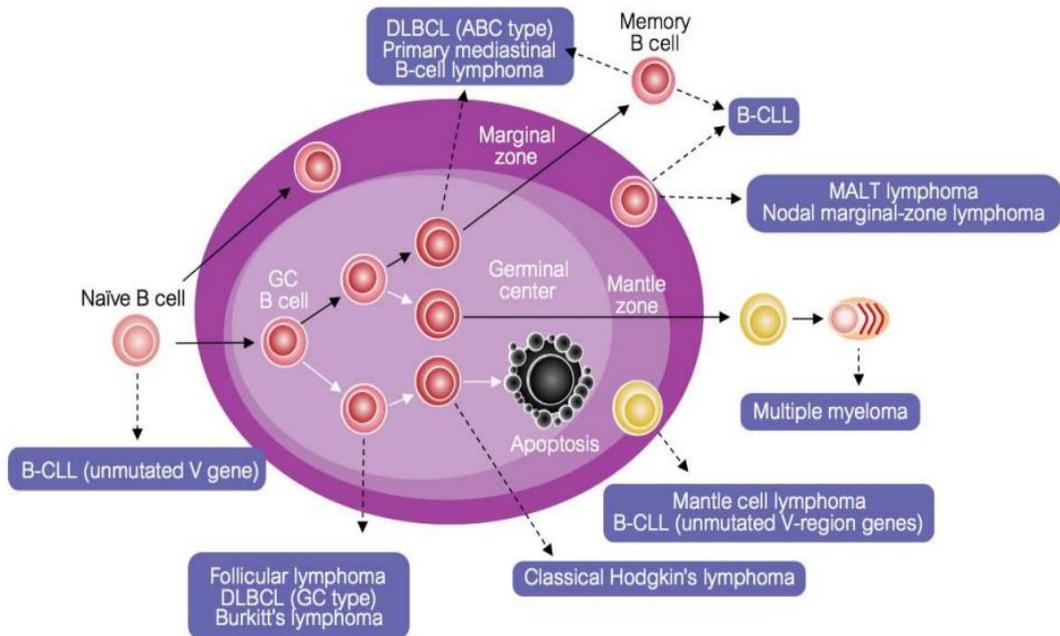
Genomik DNA sel B kemudian mengalami 3 tipe modifikasi yaitu 1. *Receptor editing* yaitu proses pergantian rantai polipeptida antibodi dengan rantai yang lain, biasanya terjadi pada immunoglobulin rantai ringan. 2. *Class switching* : beberapa sel B pada senter germinal mengalami pergantian ekspresi Ig M dan Ig D menjadi Ig G, Ig A, Ig E. Proses ini menimbulkan perubahan fungsi efektor antibodi tanpa perubahan V D J region. 3. Hipermutasi somatik : Proses mutasi terutama perubahan *single nucleotide* juga delesi dan duplikasi dimana proses mutasi ini menyebabkan berkembangnya sel B mutan pada senter germinal yang menghasilkan antibodi dengan peningkatan afinitas terhadap antigen tertentu. Sel B mutan yang tidak mempunyai kemampuan berikatan antigen atau tidak menghasilkan antibodi tertentu akan mengalami apoptosis. Proses genetik yang terjadi selama difrensiasi sel melibatkan *rearrangement* dan mutasi gen Ig. Selama proses ini dapat terjadi kelainan-kelainan genetik translokasi atau mutasi gen Ig yang mengakibatkan perkembangan neoplasma. Gambaran umum traslokasi gen ini adalah berubahnya letak protoonkogen pada daerah proksimal rekombinasi kromosom. Hal ini menyebabkan perubahan pola ekspresi gen sebagai akibat

juxtaposition regulatory sequens dari kromosom (deregulasi protoonkogen). Sekuens DNA dari beberapa translokasi kromosom menunjukkan bahwa gen-gen yang dalam keadaan normal mengatur sintesis immunoglobulin rantai ringan dan berat berpindah posisi pada gen-gen yang mengatur aktivasi dan proliferasi sel. ^{1,26}

2.4 Klasifikasi Limfoma Non Hodgkin

Klasifikasi *Revised American European Lymphoma* (REAL) pada tahun 1994 dan telah diterapkan secara luas. Secara umum terjadi pergeseran pembagian limfoma yang awalnya hanya berdasarkan penampilan histologik menjadi lebih ke arah sindrom dengan gambaran morfologik, imunofenotipe, genetik, dan klinis yang khas. Klasifikasi ini juga berguna untuk mempertimbangkan kemungkinan asal keganasan masing-masing limfoid berdasarkan fenotipe dan status penataan ulang immunoglobulinnya^{1,2}.

Perkembangan sel B awalnya terjadi di sumsum tulang, dimana sel-sel prekursor sel B mengalami penataan ulang Immunoglobulin (Ig) yang dilengkapi dengan permukaan reseptor antigen fungsional. Keturunan sel prekursor ini disebut sel B naif dan ditemukan di aliran darah. Sel B naif mengalami ekspansi klonal di pusat-pusat germinal (*germinal center*) yang ditemukan di korteks kelenjar getah bening. Dalam *germinal center* kelenjar getah bening, gen Ig lebih lanjut dimodifikasi oleh *somatic hypermutation* yaitu suatu proses dimana sel mengalami mutasi yang cepat. Tumor yang sesuai dengan hampir semua tahap pengembangan sel B telah ditemukan pada manusia seperti terlihat pada gambar berikut ;



Gambar 2.2 Asal Seluler Limfoma sel B²

Tabel 2.1 Klasifikasi *Revised American European Lymphoma* (REAL) untuk neoplasma limfoid¹

Sel B (85%)	Sel T dan sel NK (15%)
Neoplasma prekursor sel B	Neoplasma prekursor sel T
Limfoma/leukimia limfoblastik prekursor B (ALL-B/LBL)	Limfoma/leukimia limfoblastik prekursor T (ALL-T/LBL)
Neoplasma sel B matur (perifer)	Neoplasma sel T matur (perifer)
Leukimia limfositik kronik sel B/	Leukimia prolimfositik sel T
Limfoma limfositik kecil	Leukimia limfositik granular sel T
Leukimia prolimfositik sel B	Leukimia sel NK agresif

Limfoma limfoplasmasitik	Leukimia/Limfoma sel T dewasa
Limfoma sel B zona marginal limpa (limfosit vilosa)	(HTLV-1)
<i>Hairy Cell Leukemia</i>	Limfoma sel T/NK ektranodal, tipe nasal
Myeloma sel plasma/ plasmositoma	Limfoma sel T jenis enteropati <i>Mycosis fungoides/ sindrom Sezary</i>
Limfoma sel B zona marginal ekstranodal tipe MALT	Limfoma sel besar anaplastik, tipe kutaneus primer
Limfoma sel mantel	Limfoma sel T perifer, tidak dispesifikasi
Limfoma folikular	
Limfoma sel B zona marginal nodal	Limfoma sel T angioimunoblastik
Limfoma sel B besar difus	Limfoma sel besar anaplastik, tipe sistemik primer
Limfoma Burkitt	

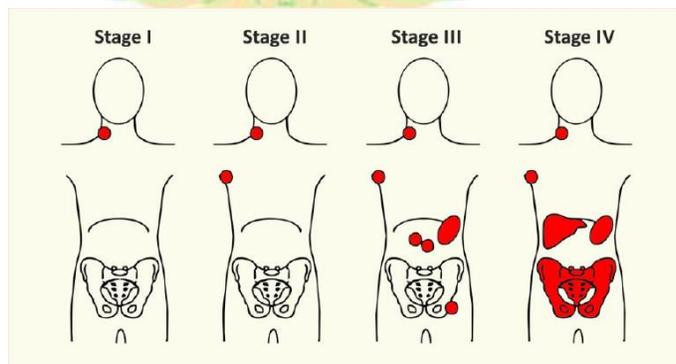
2.5. Stadium Limfoma Non Hodgkin

Penetapan stadium penyakit harus dilakukan sebelum pengobatan dan setiap lokasi jangkitan harus didata dengan cermat baik jumlah dan ukurannya serta digambar secara skematis. Hal ini penting dalam menilai hasil pengobatan. ¹

Disepakati menggunakan sistem *staging* menurut Ann-Arborr seperti pada tabel 2.2 dibawah ini:

Tabel 2.2 Stadium Limfoma Non Hodgkin Berdasarkan Kriteria Ann Arborr^{27,28}

Stadium	Keterangan
I	Pembesaran Kelenjar Getah Bening (KGB) hanya pada 1 regio
II	Pembesaran pada KGB pada 2 regio atau lebih, tetapi masih dalam 1 sisi diafragma ; II 2; Pembesaran 2 regio KGB dalam 1 sisi diafragma II 3; Pembesaran 3 regio KGB dalam 1 sisi diafragma IIE ; Pembesaran 1 regio atau lebih KGB dalam 1 sisi diafragma dan 1 organ ekstra limfatik tidak difus/batas tegas
III	Pembesaran KGB di 2 sisi difragma
IV	Jika mengenai 1 organ ekstralimfatik atau lebih tetapi secara difus



Gambar 2.3 Stadium Limfoma Non Hodgkin^{27,28}

2.6 Penatalaksanaan Limfoma Non Hodgkin

Terapi untuk LNH terdiri atas terapi spesifik untuk membasmi sel limfoma dan terapi suportif untuk meningkatkan keadaan umum penderita atau untuk menanggulangi efek samping kemoterapi atau radioterapi. Terapi spesifik untuk LNH dapat diberikan dalam bentuk berikut^{1,2}: 1. Radioterapi ; untuk penyakit yang terlokalisir, *ajuvan* pada *bulky disease* dan tujuan paliatif pada stadium lanjut 2. Kemoterapi terdiri dari kemoterapi tunggal (*singel agent*) dan kemoterapi kombinasi. Dari perkembangan terapi sampai saat ini ternyata kemoterapi kombinasi CHOP terbukti paling efektif dibandingkan kemoterapi kombinasi lain. penambahan jenis kemoterapi ataupun lama pemberian tidak menambah angka kesembuhan. Oleh karena itu, kemoterapi generasi kedua dan ketiga jarang digunakan. 3. Transplantasi sumsum tulang dan transplantasi sel induk merupakan terapi baru dengan memberikan harapan kesembuhan jangka panjang. 4. Kemoterapi dosis tinggi dengan *rescue* memakai *peripheral blood stem cell* transplantasi. 5. Terapi dengan imunomodulator dimana terapi dengan interferon diberikan untuk *indolent lymphoma*, dikombinasikan dengan kemoterapi atau diberikan setelah kemoterapi untuk memperpanjang masa remisi. Tetapi hasilnya sampai sekarang masih kontroversial. 6. *Targeted therapy* ; dalam dua dekade terakhir, pengembangan dan penggunaan antibodi monoklonal rituximab telah secara dramatis meningkatkan prognosis pasien LNH, dan telah menjadi standar perawatan di regimen pengobatan lini depan.

Kemoterapi standar lini depan termasuk rituximab dengan siklofosamid, doxorubicin, vincristine, dan prednisone (R-CHOP), dengan angka kelangsungan hidup selama 5 tahun dan 10 tahun masing-masing yaitu 58% dan 43,5%.¹⁶ Antibodi monoklonal rituximab yaitu suatu *chimeric monoclonal antibody* ditujukan untuk antigen CD20 yang diekspresikan oleh semua sel limfosit B. Pemberian rituximab intravena setiap minggu selama 4 minggu memberikan remisi parsial pada 50% LNH indolen. Sekarang cenderung digabung dengan kemoterapi CHOP dan juga dicobakan pada LNH agresif. Beberapa bukti menunjukkan bahwa rituximab bertindak dengan melibatkan reseptor pada sel efektor imun, seperti sel NK dan makrofag dan merangsang dan menginduksi apoptosis.¹⁰

Sementara hasil terapi telah meningkat secara dramatis di era pascarituximab, tetapi terdapat peningkatan bukti resistensi rituximab. Resistensi klinis untuk rituximab secara umum didefinisikan sebagai kurangnya respon terhadap regimen pengobatan rituximab setelah 6 bulan dari regimen tersebut. Tingkat respons berkurang untuk rituximab pada pasien dengan pengobatan rituximab sebelumnya telah diamati di beberapa subtype LNH.²⁹

Pasien dengan limfoma relaps atau LNH derajat rendah yang sebelumnya menerima agen tunggal rituximab, hanya 40% dari pasien respon dengan rituximab. Dalam sebuah penelitian dari *Diffuse Large B Cell Lymphoma* (DLBCL), pasien dengan dan tanpa paparan rituximab sebelum diobati dengan kemoterapi penyelamatan diikuti dengan transplantasi sel induk dimana respon lengkap lebih rendah pada pasien yang menerima rituximab dibandingkan dengan tanpa rituximab yaitu 29% dan 44%. Meskipun perbedaan ini tidak signifikan tetapi memiliki

angka kelangsungan hidup lebih buruk dibandingkan dengan pasien tanpa rituximab yaitu 17% dan 57%.²⁹ Dengan adanya resistensi terhadap rituximab telah menjadi fokus utama perkembangan terapi terbaru pada limfoma. Pada sepuluh dekade terakhir terjadi perkembangan penelitian pada limfoma yang berkaitan dengan jalur transduksi sinyal yang dikembangkan untuk terapi terkini pada limfoma.

2.7 Prognosis Limfoma Non Hodgkin

Limfoma Non Hodgkin dapat dibagi ke dalam 2 kelompok prognostik : Indolent Lymphoma dan Agresif Lymphoma. LNH indolent memiliki prognosis yang relatif baik dengan median survival 10 tahun, tetapi biasanya tidak dapat disembuhkan pada stadium lanjut. Sebagian tipe indolen adalah noduler atau folikuler. Tipe limfoma agresif memiliki perjalanan alamiah yang lebih pendek, namun lebih dapat disembuhkan dengan kemoterapi kombinasi intensif. Risiko kambuh lebih tinggi pada pasien dengan gambaran histologis divergen baik pada kelompok indolen maupun agresif.¹

International Prognostic Index digunakan untuk memprediksi *outcome* pasien dengan LNH agresif difus yang mendapat kemoterapi regimen kombinasi namun dapat pula hampir semua subtipe LNH. Terdapat 5 faktor yang mempengaruhi prognosis yaitu usia, serum LDH, status performa, stadium anatomis dan jumlah lokasi ektranodal. Tiap faktor memiliki efek yang sama terhadap *outcome* sehingga abnormalitas dijumlahkan untuk mendapat indeks prognostik. Skor yang didapat antara 0-5.¹

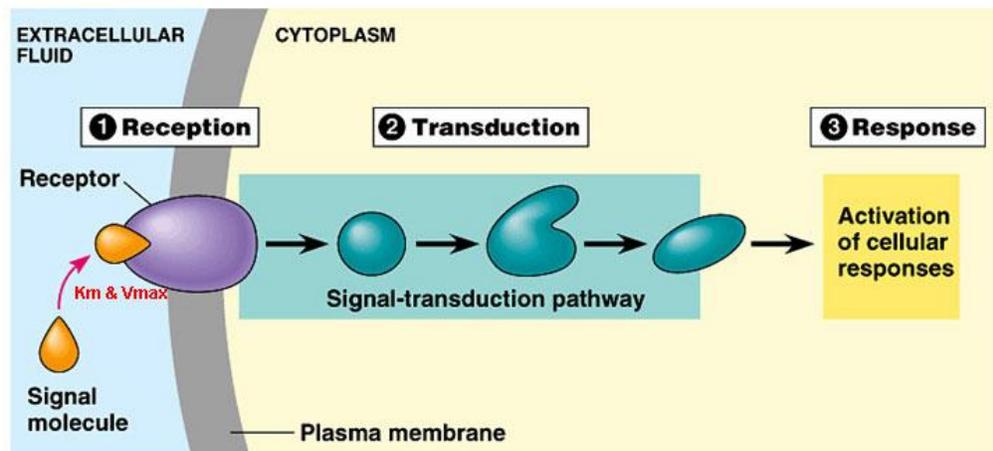
Tabel 2.3 Indeks prognosis LNH ²⁷

INDEX PROGNOSIS INTERNASIONAL (INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX)			
SELURUH PASIEN:		INTERNATIONAL INDEX, SELURUH PASIEN:	
<ul style="list-style-type: none"> • Usia >60 tahun • Serum LDH > normal • Performance Status 2-4 • Stage III atau IV • Keterlibatan ekstrasnodal >1 lokasi 		<ul style="list-style-type: none"> • Low • Low intermediate • High intermediate • High 	<ul style="list-style-type: none"> 0 atau 1 2 3 4 atau 5
INDEX PROGNOSIS INTERNASIONAL MENURUT USIA (AGE-ADJUSTED INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX) ³		INDEX PROGNOSIS INTERNASIONAL MENURUT STADIUM (STAGE-ADJUSTED INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX) ³⁸	
PASIEN ≤ 60 TAHUN	INTERNATIONAL INDEX, ≤ 60 TAHUN:	PASIEN STADIUM I atau II:	INTERNATIONAL INDEX, STADIUM I atau II:
<ul style="list-style-type: none"> • Stadium III atau IV • Serum LDH > normal • Performance Status 2-4 	<ul style="list-style-type: none"> • Low • Low intermediate • High intermediate • High 	<ul style="list-style-type: none"> • Usia > 60 tahun • Serum LDH > normal • Performance status 2-4 • Stadium II atau IIE 	<ul style="list-style-type: none"> • Low • High
			<ul style="list-style-type: none"> 0 atau 1 2-4
NCCN-IPI ³⁷		MODEL PROGNOSTIK UNTUK MENILAI RISIKO PENYAKIT SSP	
Usia, tahun:	Kelompok risiko:		
<ul style="list-style-type: none"> • >40- ≤60 tahun • >60- ≤75 tahun • ≤75 tahun 	<ul style="list-style-type: none"> • Low • Low intermediate • High intermediate • High 	<ul style="list-style-type: none"> • Usia > 60 tahun • Serum LDH > normal • Performance status >1 • Stadium III atau IV • Keterlibatan ekstrasnodal >1 lokasi • Keterlibatan ginjal atau kelenjar adrenal 	<ul style="list-style-type: none"> • Low • Intermediate • High
LDH, normalized:			
<ul style="list-style-type: none"> • >1-≤3 • >3 			
Ann-Arbor stage III-IV			
Extranodal disease*			
Performance status ≥ 2			
	*Sumsum tulang, SSP, liver/saluran cerna, paru		

2.8 Peran Jalur Transduksi Sinyal pada Penatalaksanaan Terkini Limfoma Non Hodgkin

Transduksi sinyal merupakan suatu peristiwa komunikasi sel yang sangat kompleks. Sinyal atau rangsangan dapat berupa suatu protein yang dihasilkan oleh sel lain yang kemudian berikatan dengan reseptor spesifik pada dinding sel, atau suatu substrat lain non protein. Demikian juga adanya kontak langsung antar sel dapat pula menimbulkan sinyal. Transduksi sinyal meliputi berbagai aktifitas seperti pengenalan berbagai signal dari luar terhadap reseptor spesifik

yang terdapat pada permukaan sel membran, penghantaran signal melalui sel membran ke dalam sitoplasma, penghantaran sinyal kepada molekul efektor spesifik pada bagian sel membran atau efektor spesifik dalam sitoplasma. Hantaran sinyal ini kemudian akan menimbulkan respon spesifik terhadap sinyal tersebut dan respon spesifik yang timbul tergantung pada jenis sinyal yang diterima. Respon dapat berupa peningkatan atau penurunan aktivitas enzim-enzim metabolik, perubahan permeabilitas sel membran, aktivasi sintesa DNA, perubahan ekspresi genetik atupun program apoptosis.³⁰



Gambar 2.4 Transduksi Sinyal³⁰

Penelitian saat ini dalam limfoma difokuskan pada dua bidang biologi limfoma sinyal jalur transduksi digunakan untuk menghambat pertumbuhan limfosit ganas dan peran *microenvironment* tumor dalam pertumbuhan dan kelangsungan hidup limfoma dimana saat ini dikembangkan untuk terapi terkini pada limfoma. Ada tiga jalur transduksi sinyal yang terdiri dari *phosphatidylinositol 3 kinase /mamalian target of rapamycin* (PI3K/mTOR),

*kinase reseptor sel-B/spleen tirosin kinase (BCR/Syk), dan protein kinase C-beta (PKC-β) yang masing-masing memiliki inhibitor yang dapat dijadikan terapi terkini pada limfoma.*¹⁰

2.8.1 Jalur PI3K/AKT/mTOR

Jalur *Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3K)* dikenal untuk mengatur berbagai fungsi seluler penting yaitu metabolisme glukosa, regulasi translasi sintesis protein, proliferasi sel, apoptosis, dan kelangsungan hidup. Penyimpangan dalam jalur PI3K adalah yang paling sering diamati pada kanker dan limfoma termasuk amplifikasi, penataan ulang, mutasi, dan hilangnya regulator. Sebagai hasil dari anomali ini, jalur PI3K diaktifkan di banyak keganasan termasuk pada LNH dan menghasilkan pertumbuhan yang kompetitif dan keunggulan bertahan hidup, peningkatan kemampuan metastatik, dan ketahanan terhadap terapi konvensional.^{31,32} Jalur ini juga berperan baik dalam perkembangan sel limfosit B maupun sel limfosit T yang sangat berpengaruh pada terjadinya LNH.^{34,35} *The PI3K family* terdiri dari sejumlah serin/treonin dan lipid kinase, termasuk yang memfosforilasi membran terikat *phosphatidylinositol-3(PIP3)*. Enzim ini terdiri dari AKT(protein kinase B) dan mTOR (*mamalian target of rapamycin*).

Baru-baru ini, banyak inhibitor novel berbagai bagian dari jalur PI3K telah memasuki uji klinis untuk pasien dengan limfoma. Sebagai penghambatan jalur ini tampaknya menjadi strategi yang menjanjikan untuk limfoma, keganasan

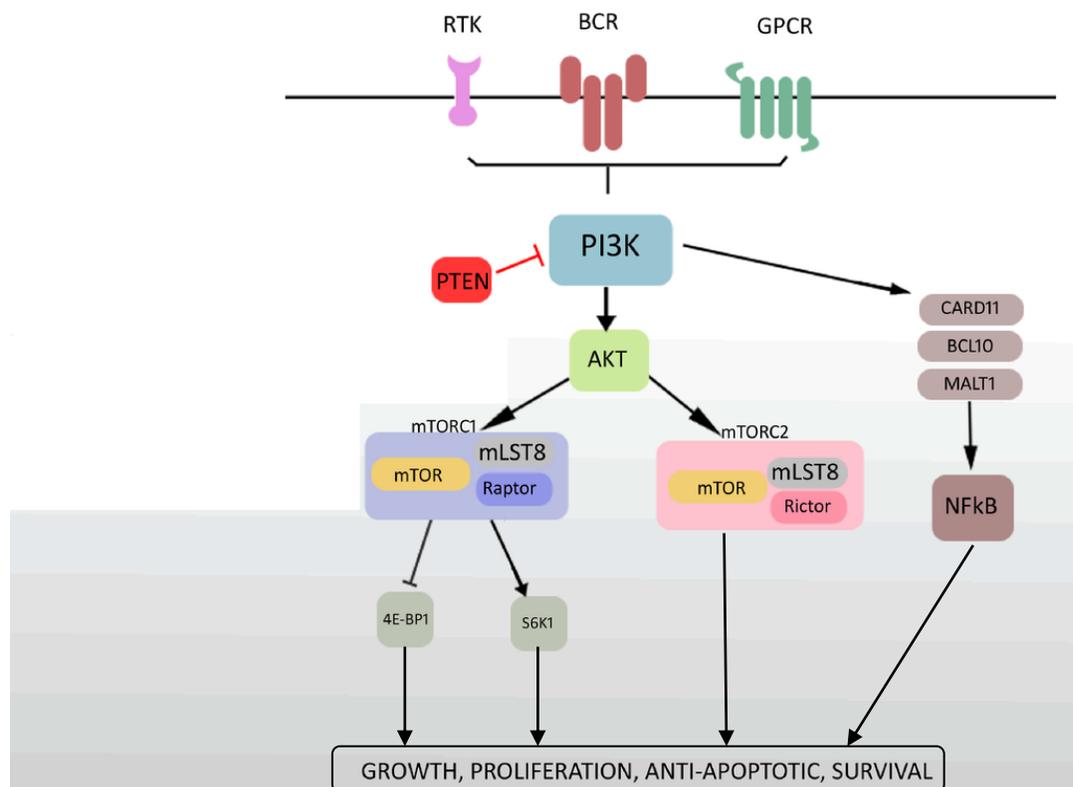
hematologi lainnya seperti leukemia granulositik kronik, leukemia limfositik kronik, leukemia akut serta keganasan padat lainnya.^{36,37}

Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) adalah lipid yang memainkan peran sentral dalam regulasi siklus sel, apoptosis, perbaikan DNA, penuaan, angiogenesis, metabolisme sel, dan motilitas. PI3K bertindak sebagai molekul sinyal menengah dan paling terkenal untuk peran mereka dalam sinyal jalur PI3K /AKT/mTOR. PI3K mengirimkan sinyal dari permukaan sel ke sitoplasma dengan menghasilkan *second messenger-phosphatidylinositols* terfosforilasi yang mengaktifkan beberapa efektor jalur kinase dan akhirnya menghasilkan survival dan pertumbuhan sel normal. Meskipun aktivitas PI3K diatur ketat pada sel normal oleh sinyal internal seperti PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10*), dan telah diakui bahwa disregulasi sinyal jalur PI3K dikaitkan dengan pembentukan kanker pada manusia. Penyimpangan pengaktifan jalur PI3K mempromosikan karsinogenesis dan angiogenesis tumor.^{38,39}

Jalur ini merupakan muara dari pengaktifan transduksi sinyal dari beberapa reseptor. Selain jalur reseptor sel B, reseptor lain yang berperan pada pengaktifan jalur PI3K yaitu reseptor tirosin kinase dan reseptor sel T. Pengaktifan jalur ini akan menyebabkan peningkatan pertumbuhan, survival, proliferasi, angiogenesis, progresi siklus, transkripsi gen dan supresi apoptosis sel. Pengaktifan jalur ini akan menyebabkan fosforilasi AKT menjadi pAKT.

Menurut Dong *et al* (2016), terjadi overekspresi pAKT pada 48% kasus LNH terutama pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma* (DLBCL).²⁰ Menurut Hong *et al* (2014) menyatakan terjadi overekspresi pAKT pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma* (DLBCL) dan peningkatan ekspresi pAKT bisa berkorelasi dengan prognosis yang buruk. Peningkatan ekspresi pAKT berkorelasi positif dengan stadium penyakit, kadar Laktat Dehidrogenase (LDH) serum serta *International Prognostic Index* (IPI) pada LNH. Peningkatan pAKT sering terjadi pada LNH pada stadium yang lanjut yaitu pada stadium III dan IV.²¹ Begitu juga dengan penelitian oleh Hasselbom *et al* (2010) dimana ekspresi pAKT yang tinggi memprediksi hasil yang lebih buruk yang mungkin mengindikasikan bahwa penghambatan jalur PI3K / AKT yang diaktifkan bisa menjadi kepentingan klinis terutama dalam hal pengobatan pada LNH. Oleh karena itu jalur PI3K/AKT/mTOR telah muncul sebagai target yang layak untuk terapi anti kanker.

Desain obat yang telah sukses menghasilkan tiga kelas ampuh dan inhibitor selektif molekul kecil yang telah berkembang dari uji praklinis canggih untuk berbagai tahap pengembangan klinis salah satunya adalah idelalisib. Idealisib menunjukkan profil efektivitas yang tinggi dan keamanan yang baik dalam studi fase awal. Ini telah berkembang menjadi fase uji klinis pada pasien dengan LNH indolen dan limfoma sel mantel.^{36,37}



Gambar 2.5 Jalur PI3K/AKT/mTOR³²

Idelalisib juga menunjukkan aktivitas agen tunggal yang menjanjikan pada LNH relaps dan refrakter, menghasilkan tingkat respons yang sama dengan yang sebelumnya dilaporkan untuk terapi standar agen tunggal. Data jangka panjang yang dilaporkan oleh Spurgeon *et al* (2013) menunjukkan idelalisib yang diberikan kepada pasien dengan LNH relaps dan refrakter mengakibatkan tingkat respons keseluruhan 40%, dengan tingkat yang lebih tinggi pada pasien dengan dosis ≥ 100 mg dua kali sehari.⁴⁰ Percobaan hasil satu agen idelalisib pada pasien dengan indolent LNH menunjukkan tingkat respons secara keseluruhan yaitu 48%. Selain itu, tahap I percobaan menggunakan IR (Idealisib Rituximab), IB (Idealisib Bendamustine), dan IRB (Idealisib, Rituximab, Bendamustine) pendekatan kombinasi adalah penting untuk yang

terkait tingkat respons dari 77%, 85%, dan 79% masing-masing pada pasien dengan LNH indolen.^{42,43,45} Meskipun respon yang tinggi, tampak bahwa mereka tidak lebih baik dari tingkat respon 90% dicapai oleh studi tengara oleh Rummel *et al* (2005) dengan rituximab dan bendamustine pada pasien dengan LNH relaps/refrakter.⁴⁶ Secara keseluruhan, idelalisib tampak mengesankan baik sebagai agen tunggal dan ketika diberikan dalam kombinasi dengan terapi standar di beberapa subtype LNH.⁴⁶

Selain PI3K inhibitor, mTOR inhibitor juga dapat dijadikan terapi untuk limfoma. Rapamycin adalah mTOR inhibitor pertama kali yang dikenal. Obat ini, awalnya dikembangkan sebagai agen anti jamur dan sekarang ditemukan memiliki tindakan immunosupresif dan antineoplastik. Upaya sistemik untuk menguraikan mekanisme molekuler dimana tindakan ini menyebabkan isolasi protein mTOR dan identifikasi dua kompleks multimolekular yang dibentuk oleh mTOR, yaitu, kompleks mTOR 1 (mTORC1) dan 2 (mTORC2). mTOR adalah ortolog mamalia ragi serin-treonin kinase yang sering disebut target rapamycin. Kegiatan mTORC1 diatur oleh beberapa molekul jalur yang melakukan masukan yang dihasilkan oleh faktor-faktor pertumbuhan, hormon, sitokin, asam amino, energi, stres dan oksigen terkait sinyal. Prototipe dari inhibitor mTOR klasik yaitu sirolimus. Mekanisme kerja dari sirolimus agak rumit karena dapat menghambat mTORC1 atau keduanya. Rapamycin seperti inhibitor, sering disebut sebagai "rapalogs", memiliki aktivitas moderat dalam limfoma dengan menghambat mTORC1. Dalam limfoma sel B rapalogs memperlihatkan antiproliferatif, sitostatik, dan agen antiangiogenik dan juga dapat memicu autofagi. Generasi derivat *rapamycin* kedua (rapalogs) memiliki sifat farmakokinetik lebih

menguntungkan dari pada molekul induk. Saat ini, tiga agen kimia ini tersedia untuk uji klinis yaitu temsirolimus, everolimus dan ridaforolimus.^{47,48}

The Mayo Clinic and the North Central Cancer Treatment Group telah melaporkan 2 uji klinis dari temsirolimus IV untuk limfoma sel mantel relaps. Tahap pertama uji klinis II menguji dosis 25 mg IV mingguan dan menemukan tingkat respon 38% secara keseluruhan dengan 3% remisi lengkap dan 35% remisi parsial. Temsirolimus signifikan memiliki aktivitas di limfoma sel mantel relaps, baik sendiri atau dengan rituximab. Studi dari temsirolimus juga telah dilakukan untuk jenis LNH lainnya. Smith *et al* (2008) juga menggunakan 25 mg IV dalam seminggu pada pasien dengan LNH relaps. Singkatnya, agen tunggal temsirolimus dengan dosis 25 mg mingguan adalah agen baru yang efektif untuk pengobatan limfoma sel mantel.^{10,45}

Berdasarkan data tersebut, temsirolimus telah disetujui sebagai obat untuk limfoma sel mantel relaps di Eropa. Temsirolimus memiliki khasiat dalam subtype LNH lain, termasuk folikel dan limfoma agresif. Rapalogs baru, everolimus adalah inhibitor mTORC1. Sebuah generasi baru dari inhibitor mTOR, yang kini memasuki uji klinis, dapat memblokir baik mTORC1 dan mTORC2, dan memungkinkan keberhasilan yang lebih besar dan menghindari fosforilasi kompensasi dari AKT. Everolimus juga memiliki aktivitas pada LNH relaps. Mayo Clinic dan Dana Farber berkolaborasi dalam sebuah uji coba fase II dari agen tunggal everolimus menggunakan dosis awal 10 mg setiap hari.^{34,35,36,37} Menurut Reeder *et al* (2007) baru-baru ini melaporkan hasil untuk pasien dengan penyakit agresif dimana tingkat respon 32% dengan 1 remisi komplit dan 11 remisi parsial dan pada DLBCL adalah 35% dan 29% pada pasien limfoma sel mantel

Jalur lain yang terlibat pada LNH yaitu jalur AKT. Ini adalah hilir PI3K, hulu dari mTOR, dan memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup dan proliferasi sel. Secara In vitro dan in vivo data menunjukkan bahwa menghambat AKT langsung dapat menyebabkan kematian sel. Perifosine adalah AKT inhibitor generasi pertama yang berfungsi melalui penghambatan AKT translokasi ke membran sel. Perifosine adalah bekerja mengganggu interaksi antara domain PH dari AKT dan PIP3, sehingga mencegah translokasi dan aktivasi. Ditemukan bahwa perifosine sedikit aktif melawan sel B dalam limfoma indolen, termasuk Leukemia Limfositik Kronik (LLK).^{35,36}

Jalur PI3K/AKT/mTOR juga berperan dalam beberapa penyakit seperti Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2). Prevalensi DMT2 meningkat dengan cepat. Di seluruh dunia yang menjadi penyebab utamanya adalah resistensi insulin pada jaringan perifer. Kontrol yang terkoordinasi dengan ketat dari kedua fungsi insulin dan sekresi sangat diperlukan dalam menjaga homeostasis glukosa. Jalur PI3K sangat penting untuk memperantai efek metabolik insulin. Fungsi insulin melibatkan berbagai sinyal kaskade yang dimulai oleh insulin yang mengikat reseptornya. Dari sel target, merangsang autofosforilasi reseptor, memunculkan aktivasi reseptor tirosin kinase dan kemudian merangsang fosforilasi tirosin. Dari substrat reseptor insulin (IRSS). Perlu dicatat bahwa fosforilasi IRS mempromosikan aktivasi *Phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K), AKT / *protein kinase B* (PKB) dan protein kinase C. AKT yang difosforilasi / diaktivasi memulai translokasi dari GLUT4 dari intraselular ke permukaan sel untuk mengangkut glukosa ke dalam sel.⁴⁹

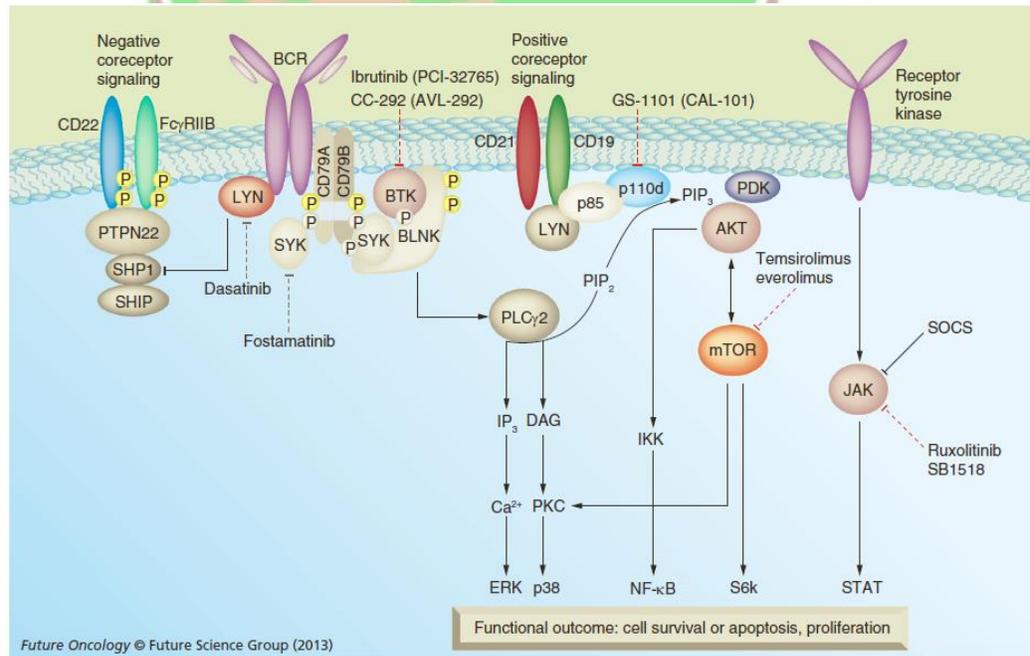
Jalur PI3K adalah seharusnya menjadi penyusun penting sinyal transduksi insulin dan sangat diperlukan untuk efek insulin yaitu translokasi GLUT4 dan

pengambilan glukosa. Pengurangan Aktivitas PI3K pada otot skelet dari pasien DMT2, memberikan bukti adanya gangguan pada insulin. Transduksi sinyal yang mungkin berkontribusi terhadap gangguan translokasi GLUT4 dan resistensi insulin. Ekspresi berlebihan PTEN, berakibat pada penghambatan sinyal jalur PI3K dalam pengambilan glukosa. Sebaliknya, ekspresi PTEN yang menurun, meningkatkan insulin terstimulasi fosforilasi AKT dan GSK. Ini menunjukkan tingkat PTEN yang lebih tinggi bisa membuat individu lebih banyak rentan terhadap perkembangan DMT2.⁴⁹

Perhatian terakhir terfokus pada peran *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) pada jalur respons imun dan metabolik, yang terlibat dalam patofisiologi obesitas dan penyakit metabolik yang terkait. Sejalan dengan keterlibatan dalam metabolisme glukosa, PI3Ks bertindak sebagai IR hilir dalam mengatur metabolisme lemak. Dengan melibatkan jalur pensinyalan PI3K / AKT, kaskade sinyal IR pada adiposit dapat sekaligus meningkatkan metabolisme glukosa dan menurunkan metabolisme lemak yang menyebabkan pengambilan glukosa dan membatasi produksi FFA (*Free Fatty Acid*). Insulin signaling melalui PI3K /AKT memainkan peran penting dalam adiposit pasien obesitas. Namun, pada pasien obesitas, PI3K menandakan hilir insulin reseptor tampak terhambat. Saat blokade insulin / PI3K ini terjadi, tubuh menghasilkan insulin dalam jumlah yang lebih tinggi untuk mempertahankan tingkat glukosa dan lipid normal di dalam darah, tapi organ perifer tetap tidak responsif terhadap hormon ini. Sebagai konsekuensinya, glukosa dan asam lemak tidak disimpan di jaringan adiposa lagi, dan pada tingkat sirkulasi meningkat sehingga berkontribusi pada banyak penyakit metabolik terkait obesitas.⁵⁰ Jalur PI3K/AKT juga terkait dalam regulasi respon imun dan sangat berperan dalam terjadinya penyakit autoimun.⁵¹

2.8.2 Jalur Reseptor Sel B

Limfoma adalah kanker kelima yang paling umum di Amerika Serikat. Kebanyakan limfoma adalah diklasifikasikan sebagai LNH, dan hampir 95% dari kanker ini adalah dari asal sel B. Ekspresi permukaan reseptor sel B (BCR) dan sinyal fungsional BCR sangat penting untuk kelangsungan hidup dan proliferasi sel B, serta yang paling penting untuk menjadi limfoma sel B. Reseptor sel B (BCR) *cross-linking* menyebabkan aktivasi tirosin kinase protein yaitu SRC Lyn, *limpa tyrosine kinase* (Syk), dan *TEC Bruton tyrosine kinase* (BTK). Pengenalan antigen oleh BCR menyebabkan proliferasi sel B dan diferensiasi menjadi sel plasma mensekresi antibodi. Sinyal BCR telah terbukti menjadi penting untuk pertumbuhan sel B LNH. Penyelidikan baru-baru ini difokuskan pada pengembangan inhibitor dari jalur sinyal komponen Syk dan BTK.^{10,44}



Gambar 2.6 Jalur Reseptor sel B¹⁰

Bruton Tyrosine Kinase (BTK) adalah salah satu anggota yang terkait src BTK/TEC keluarga tirosin kinase sitoplasma dan diperlukan untuk *BCR signaling*. BTK memainkan peran kunci dalam pematangan sel B dan diekspresikan dalam beberapa keganasan sel B. BTK dirangsang oleh sinyal reseptor sel B dan mengaktifkan faktor transkripsi. Salah satu BTK inhibitor yang sekarang telah disetujui di Amerika Serikat untuk pengobatan pada leukemia limfositik kronis dan limfoma sel mantel yaitu ibrutinib.^{10,44} Menurut Wang *et al* (2013), dalam studinya menunjukkan aktivitas terapeutik dari BTK inhibitor oral ibrutinib pada pasien dengan limfoma sel-mantel kambuh dimana *single agent* ibrutinib menginduksi tingkat respon tinggi dan tahan lama yaitu 68% dengan 47% respon parsial dan 21% respon komplit.⁴⁷

Tirosin kinase Syk sangat penting untuk perkembangan sel B normal dan proliferasi. Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa protein ini terlibat dalam patogenesis LNH. Dalam studi *in vitro* pada DLBCL telah mengungkapkan bahwa Syk adalah deregulasi, mempromosikan kelangsungan hidup sel. Hal ini telah dikonfirmasi pada tumor primer DLBCL menunjukkan aktivasi konstitutif BCR sinyal yang tergantung pada aktivasi Syk. Selanjutnya, penghambatan *in vitro* dari Syk apoptosis diinduksi dari jalur sel DLBCL. Tambahan studi telah menunjukkan bahwa Syk yang diekspresikan dan diaktifkan di LNH sel-B lainnya, seperti limfoma sel mantel dan limfoma folikular. Untuk semua alasan ini, Syk telah dianggap sebagai target yang menarik untuk pengobatan limfoma sel-B.⁵²

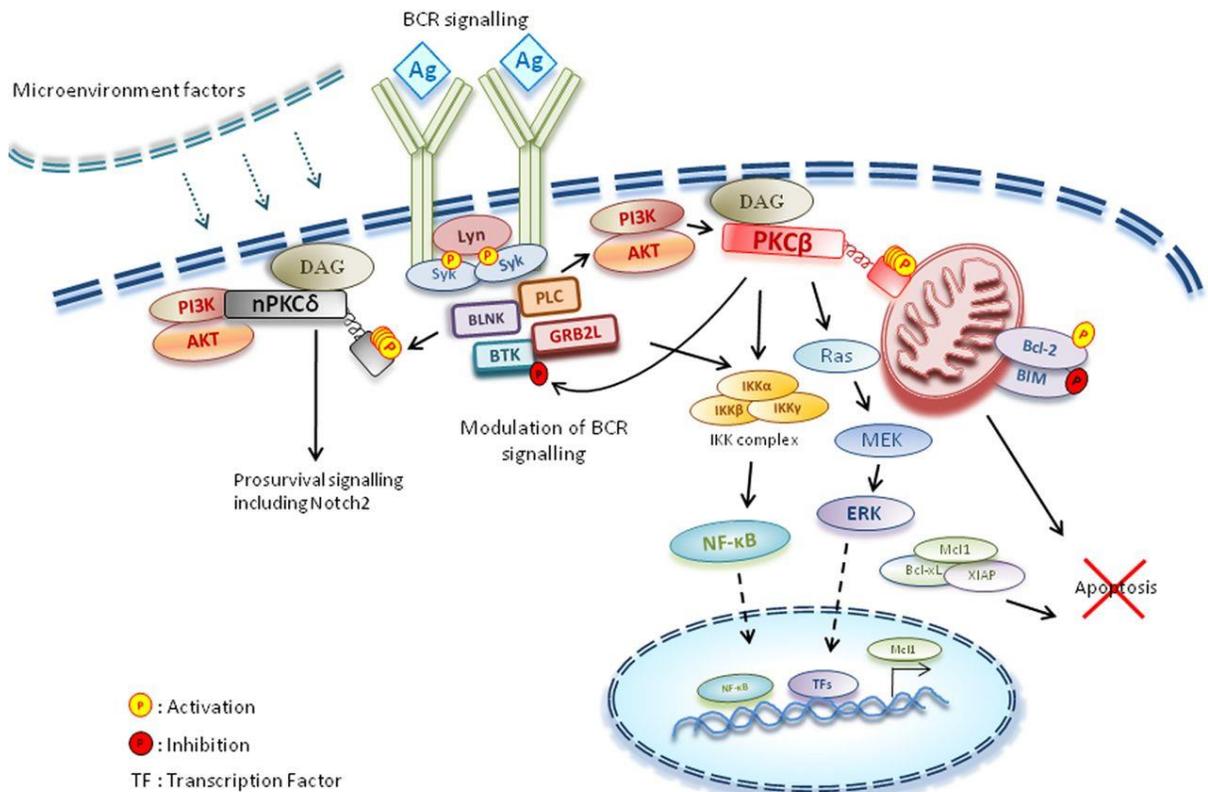
Fostamatinib disodium adalah Syk inhibitor pertama yang telah tersedia. Ini merupakan agen oral yang menghambat Syk dengan mengikat kantong ATP protein ini. Sebuah Tahap I pada 13 pasien dengan berbagai sel B LNH relaps (lima folikel, tiga sel mantel, tiga DLBCL, dua leukemia limfositik kronis/ limfoma sel-kecil /CLL / SLL). Dua dosis yang berbeda diuji, dan toksisitas dosis yang membatasi adalah neutropenia. Dosis target 200 mg BID diidentifikasi dan dipilih untuk evaluasi Tahap II. Dalam penelitian ini, 68 pasien dengan LNH sel B relaps / tahan api yang berbeda yang terdaftar 23 DLBCL, 21 folikel, sembilan sel mantel, tiga marginal zona / mukosa terkait jaringan limfoid (MALT) limfoma, 11 LLK / SLL dan satu *limfoma lymphoplasmacytic*. Efek samping yang paling umum adalah neutropenia, tetapi hanya empat kasus demam neutropenia dilaporkan. Respon klinis terlihat pada semua histologis; DLBCL 21% (termasuk satu respon lengkap dan empat respon parsial (PR), limfoma folikuler 10% (dua PR), LLK / SLL 54% (enam PR) dan slimfoma sel mantel 11% (satu PR).^{10,52}

2.8.3 Jalur Protein Kinase C

Protein kinase C beta (PKC β) adalah enzim penting lain dalam jalur sinyal sel B. Di limfosit, PKC- β I dan PKC- β II adalah isoform utama enzim ini, dan mereka umumnya diekspresikan oleh imunohistokimia dalam sampel dari LNH. PKC- β yang meningkat merupakan faktor prognostik yang merugikan di DLBCL yang dideteksi oleh salah satu *immunohistochemistry* atau ekspresi gen profiling. Kelompok lain baru-baru ini juga mengkonfirmasi temuan ini dimana menunjukkan bahwa pasien DLBCL dengan ekspresi PKC-II tinggi yang terdeteksi pada pemeriksaan imunohistokimia memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien dengan ekspresi

rendah. Penelitian ini memiliki memberikan alasan untuk mengembangkan inhibitor dari jalur PKC- β .^{10,53}

Enzastaurin adalah serin/treonin oral inhibitor yang menekan sinyal melalui jalur PKC- β /PI3K/Akt. Hal ini menyebabkan apoptosis, pengurangan proliferasi seluler dan penghentian angiogenesis yang diinduksi oleh tumor. Sebuah studi tahap I dilakukan oleh Carducci *et al* (2006) dari hasil penelitian mereka didapatkan dosis yang dianjurkan untuk terapi adalah 525 mg per hari.⁵⁴ Robertson *et al* (2007) melakukan penelitian multisenter, fase studi II dari enzastaurin pada 55 pasien DLBCL kambuh atau refraktori. *Single-agen* enzastaurin diberikan secara oral sekali setiap hari sampai perkembangan penyakit atau keracunan yang tidak dapat diterima. Dosis awal adalah 525 mg, namun kemudian diubah menjadi 500 mg diberikan dalam waktu 30 menit. Titik akhir primer adalah kebebasan dari perkembangan selama setidaknya dua siklus (2 bulan), dan 22% dari pasien yang memenuhi titik akhir ini.⁵⁵ Morschhauser *et al* (2008) melakukan penelitian pada 60 pasien dengan limfoma sel mantel relaps dengan 500 mg enzastaurin setiap hari didapatkan respon anti tumor yaitu 37% (22 dari 60) tetap bebas perkembangan selama setidaknya tiga siklus, dan enam bebas perkembangan selama 6 bulan atau lebih.^{10,56}



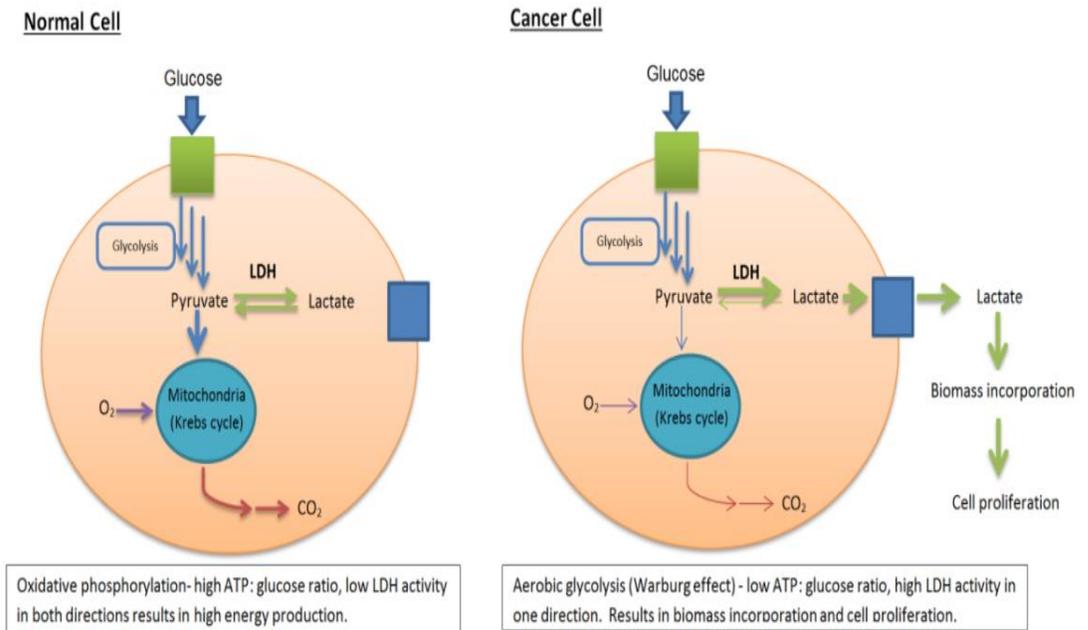
Gambar 2.7 Jalur Protein Kinase C Beta⁵⁶

2.9 Peran Laktat Dehidrogenase dalam Proliferasi Sel Kanker

Laktat Dehidrogenase (LDH) adalah suatu *pyridine linked enzim* yang ditemukan di hampir semua jaringan manusia didistribusikan secara luas di berbagai jaringan seperti sel otot rangka, jantung, hati, ginjal dan juga sel-sel hemopoietik. Enzim ini berfungsi terutama untuk metabolisme glukosa dengan mengkatalisasi pengurangan piruvat ke laktat selama glikolisis, serta konversi laktat menjadi piruvat dalam glukoneogenesis. Oleh karena distribusi bervariasi ini, kadar LDH yang meningkat dapat terlihat pada beberapa kasus termasuk

pada kasus keganasan. Banyak penelitian yang telah untuk mengidentifikasi biomarker potensial untuk kanker dalam beberapa tahun terakhir. Di antara penanda ini, LDH memainkan peran penting dalam metabolisme energi sel kanker dan berpartisipasi aktif dalam proliferasi sel dan proses pertumbuhan. Telah diketahui dengan pasti bahwa glikolisis merupakan jalur utama untuk perolehan energi. Sel kanker lebih memilih jalur anaerobik glikolisis meski ada oksigen. Sel tumor secara aktif memetabolisme karbohidrat untuk menghasilkan asam laktat daripada memetabolisme glukosa melalui siklus asam *tricarboxylic*. Dengan demikian, pengaturan laktat dehidrogenase (LDH) dalam sel kanker memastikan metabolisme glikolitik yang efisien pada tumor dan mengurangi ketergantungan pada oksigen. Selanjutnya, tumor menampilkan glikolisis yang didorong oleh mutasi hipoksia dan /atau onkogenik, dengan konversi piruvat menjadi laktat dipromosikan oleh peningkatan ekspresi LDH.

Banyak kanker dapat meningkatkan kadar LDH serum, jadi mungkin juga digunakan sebagai penanda tumor, tapi pada saat yang sama, tidak berguna dalam mengidentifikasi jenis kanker tertentu karena penyakitnya distribusi bervariasi. Laktat dehidrogenase (LDH) ditemukan terlibat dalam metabolisme tumor. Sebuah ciri sebagian besar sel kanker adalah metabolisme yang berubah dimana sel kanker yang tergantung pada respirasi anaerob sebagai sumber energi utama. Ini melibatkan produksi laktat dari glukosa bahkan di lingkungan yang cukup oksigen (Efek Warburg). Dengan demikian kelebihan glukosa digunakan untuk mempercepat pertumbuhan dan replikasi.



Gambar 2.8 Peran LDH pada proliferasi sel kanker⁵⁷

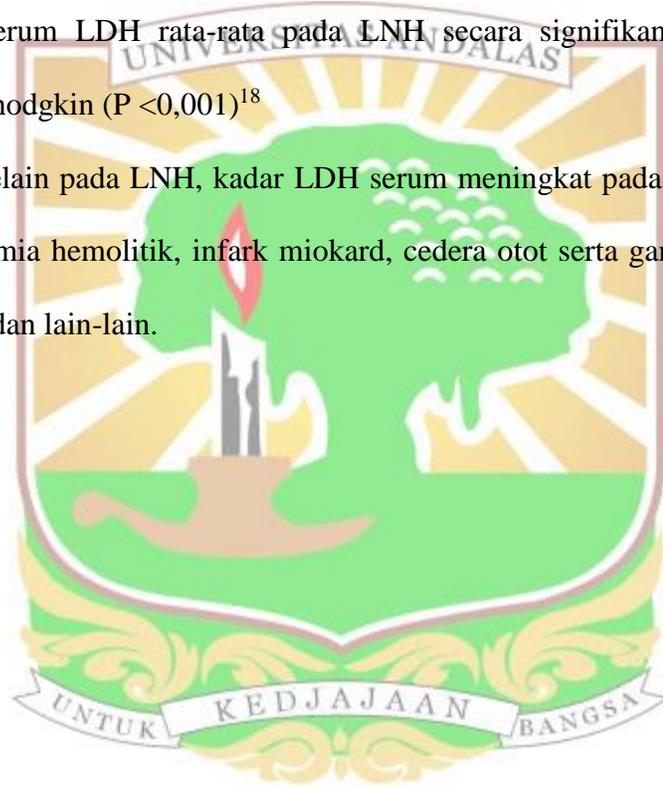
Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan LDH dengan beberapa ciri penyakit seperti gejala, ukuran tumor, organomegali dan lain-lain. Aktivitas LDH serum terlihat meningkat pada banyak penderita kanker dan dengan demikian dapat digunakan sebagai marker prognostik. Menurut Hoffbrand (2005), kadar LDH yang mengalami peningkatan berarti terjadinya proliferasi sel yang lebih cepat dan luas serta menandakan adanya prognostik yang buruk. Hal ini sesuai dengan National Cancer Institute (2007) bahwa nilai LDH menggambarkan seberapa besar kerusakan jaringan yang terjadi.

Serum LDH umumnya meningkat gangguan pada limfoproliferatif termasuk pada LNH. Pada pasien dengan LNH kadar LDH sangat penting dan dengan demikian dapat digunakan untuk memantau respon pengobatan dan

kekambuhan. *Laktat dehidrogenase 5* (LDH-5) mengkatalisis reaksi piruvat menjadi laktat oleh NADH, sehingga menentukan ketersediaan NAD untuk menjaga kelangsungan hidup glikolisis.

Berdasarkan penelitian Shamoon dan Poles (2010), tingkat LDH serum rata-rata adalah secara signifikan lebih tinggi pada pasien limfoma baik non hodgkin dan hodgkin dibandingkan kelompok kontrol ($P < 0,001$). Di sisi lain, tingkat serum LDH rata-rata pada LNH secara signifikan lebih tinggi dari limfoma hodgkin ($P < 0,001$)¹⁸

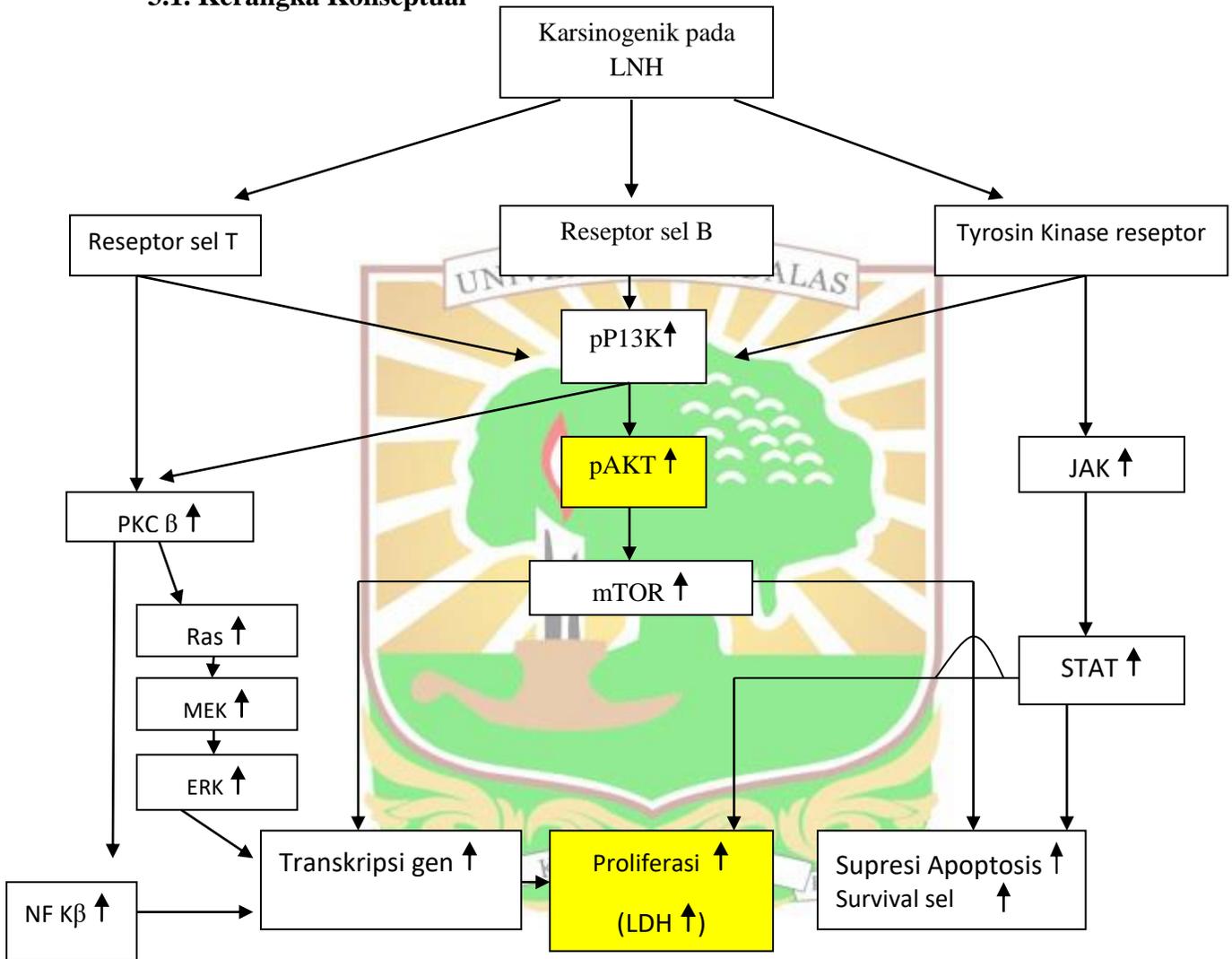
Selain pada LNH, kadar LDH serum meningkat pada beberapa penyakit yaitu anemia hemolitik, infark miokard, cedera otot serta gangguan hati seperti hepatitis dan lain-lain.



BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

Keterangan:

Perubahan sel limfosit normal menjadi sel limfoma merupakan akibat terjadinya mutasi gen pada salah satu sel dari sekelompok sel limfosit tua yang tengah berada

dalam proses transformasi menjadi immunoblas dimana terdapat faktor karsinogenik. Mekanisme ini mungkin melibatkan disregulasi pertumbuhan sel, jalur transduksi sinyal dan kematian sel terprogram (apoptosis).¹ Proses transduksi sinyal dimana *Growth Factor* berikatan dengan reseptor dan mengaktifkannya sehingga reseptor yang aktif akan memicu serangkaian fosforilasi protein dan rangkaian mekanisme lainnya. Ada tiga jalur transduksi sinyal yang terlibat yaitu *phosphatidylinositol 3-kinase/ mammalian target of rapamycin (PI3K /mTOR/AKT)*, *kinase reseptor sel-B/ spleen tirosin kinase (BCR/Syk)*, dan *protein kinase C-beta (PKC-β)* yang diketahui penting untuk sel-sel limfoma. Jalur yang paling dominan yaitu jalur *phosphatidylinositol 3-kinase /mammalian target of rapamycin (PI3K /mTOR/AKT)*. Jalur ini merupakan muara dari pengaktifan transduksi sinyal dari beberapa reseptor. Selain jalur reseptor sel B, reseptor lain yang berperan pada pengaktifan jalur PI3K yaitu reseptor tirosin kinase dan reseptor sel T. Pengaktifan jalur ini akan menyebabkan peningkatan pertumbuhan, survival, proliferasi, angiogenesis, progresi siklus, transkripsi gen dan supresi apoptosis sel. Pengaktifan jalur ini akan menyebabkan fosforilasi AKT menjadi pAKT. Proliferasi sel ditandai dengan peningkatan kadar LDH serum. Warna kuning adalah variabel yang akan diteliti.

3.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi positif antara ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum pada LNH

BAB IV
METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah suatu observasional analitik dengan menggunakan metode *cross sectional* dimana variabel independen dan dependen diperiksa secara bersamaan.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian di Laboratorium Patologi Anatomi FK UGM dan Laboratorium Klinik Prodia. Pelaksanaannya selama 6 bulan. Jadwal penelitian berdasarkan tahapan-tahapan yang akan dilalui disajikan pada tabel 4.1

Tabel 4.1 Jadwal penelitian



Kegiatan	Bulan I	Bulan II	Bulan III	Bulan IV	Bulan V	Bulan VI
Persiapan						
Pengumpulan Data						
Analisis Data						
Penulisan Hasil						

4.3 Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis Limfoma Non Hodgkin di RS dr. M Djamil Padang serta RS swasta di Kota Padang. Sampel adalah penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi

1. Penderita Limfoma Non Hodgkin usia > 14 tahun
2. Belum menjalani kemoterapi
3. Bersedia ikut penelitian.

Kriteria Eksklusi

1. Keganasan padat
2. Keganasan Hematologi lain seperti Leukemia dan Multipel Myeloma
3. Diabetes Melitus tipe 2
4. Obesitas
5. Penyakit Autoimun
6. Infark Miokard
7. Penyakit hati
8. Anemia hemolitik
9. Cedera otot



4.5 Estimasi Besar Sampel

$$n = \left\{ \frac{(Z\alpha + Z\beta)}{\{ 0,5 \ln [(1+r)/(1-r)] \}} \right\}^2 + 3$$

Keterangan:

n : Besar sampel penelitian

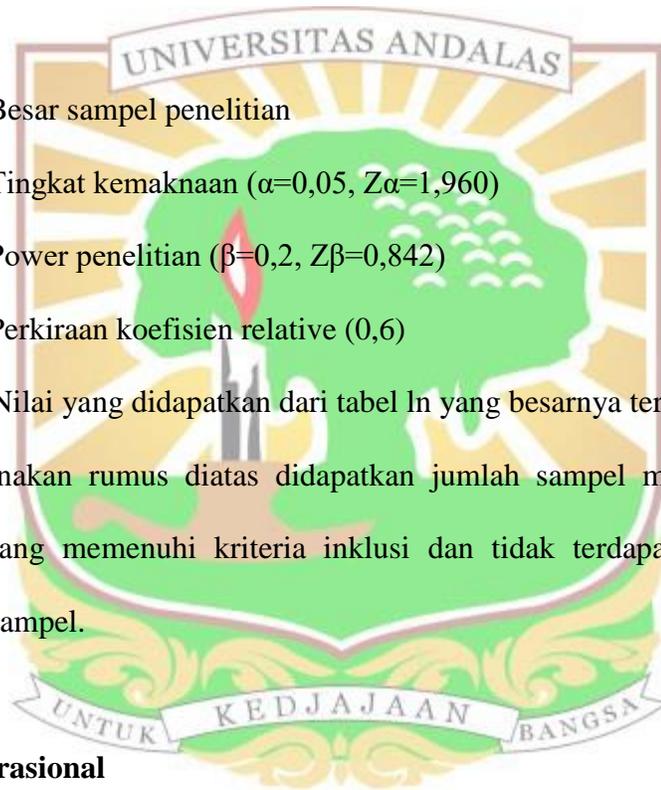
Z α : Tingkat kemaknaan ($\alpha=0,05$, Z $\alpha=1,960$)

Z β : Power penelitian ($\beta=0,2$, Z $\beta=0,842$)

R : Perkiraan koefisien relative (0,6)

Ln : Nilai yang didapatkan dari tabel ln yang besarnya tergantung nilai r

Dengan menggunakan rumus diatas didapatkan jumlah sampel minimal sebesar 20 orang. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi diambil sebagai sampel.



4.6 Definisi Operasional

1. Limfoma Non Hodgkin adalah pasien yang didiagnosis LNH berdasarkan klinis, pemeriksaan fisik didukung pemeriksaan patologi anatomi berdasarkan hasil biopsi jaringan
2. Ekspresi pAKT adalah ekspresi dari protein AKT yang diperiksa dengan teknik imunohistokimia dari blok parafin hasil biopsi jaringan pasien LNH yang normalnya tidak terdeteksi

3. Kadar serum LDH adalah kadar serum LDH saat pasien terdiagnosis LNH dengan kadar normal 125-220 IU/L
4. Keganasan padat adalah keganasan selain dari keganasan hematologi
5. Diabetes melitus tipe 2 adalah pasien yang telah didiagnosis menderita DM tipe 2 berdasarkan klinis dan pemeriksaan penunjang sesuai dengan kriteria PERKENI 2016
6. Obesitas adalah pasien yang memiliki indeks masa tubuh (IMT) lebih dari 25 kg/m² berdasarkan kriteria Asia Pasifik.
7. Penyakit Autoimun adalah penyakit yang didiagnosis secara klinis menderita penyakit autoimun seperti Lupus Eritematosus Sistemik, Arthritis Rheumatoid, Sclerosis Sistemik, Anemia Hemolitik Autoimun dan lain-lain.

4.7 Protokol Penelitian

1. Semua penderita yang memenuhi syarat diikutkan dalam penelitian
2. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi dicatat umur, jenis kelamin, jenis patologi LNH dan stadium penyakit
3. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan ekspresi pAKT dengan menggunakan metode pemeriksaan immunohistokimia dari biopsi jaringan pasien di Laboratorium Patologi Anatomi FK UGM dengan cara kerja sebagai berikut :
 - Potong jaringan ketebalan 3 mikrometer
 - Keringkan pada suhu 37°C, panaskan di atas slide warmer 60 °C
 - Deparfinisasi bertahap
 - Rehidrasi bertahap

- Cuci menggunakan air mengalir
- Pre-treatment dengan Tris EDTA pH 9.0
- Dinginkan pada suhu ruang
- Cuci dengan PBS pH 7,4
- Inkubasi dengan *Peroxidase Block*
- Cuci dengan PBS pH 7,4
- Inkubasi dengan *Super Block*
- Cuci dengan PBS pH 7,4
- Inkubasi dengan *Antibody primer*
- Cuci dengan PBS pH 7,4
- Inkubasi dengan *Ultra Tek Anti-Polyvalent*
- Cuci dengan PBS pH 7,4
- Inkubasi dengan *Ultra Tek HRP*
- Cuci dengan PBS pH 7,4
- DAB Solution : Campurkan 1 ml *DAB Substrate High Contras* + 1 tetes *DAB Chromogen*
- Inkubasi *DAB Solution*
- Cuci dengan air mengalir
- Counterstain* dengan Hematoxyllin
- Cuci dengan air mengalir
- Rendam dengan *Bluing reagen*
- Cuci dengan air mengalir
- Dehidrasi dengan alkohol bertingkat



-Clearing dengan Xylol

-Mounting dengan *Entellan* dan tutup dengan *cover glass*

4. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar LDH serum pasien dengan menggunakan alat ukur spektrofotometer di Laboratorium klinik Prodia dengan mengukur absorban pada gelombang 400 nm sesuai prosedur kit LDH FS DGKC.
5. Dilakukan analisis statistik berdasarkan variabel-variabel yang dinilai.

4.8 Identifikasi variabel

4.8.1 Variabel bebas

Ekspresi pAKT

4.8.2 Variabel tergantung

Kadar LDH serum

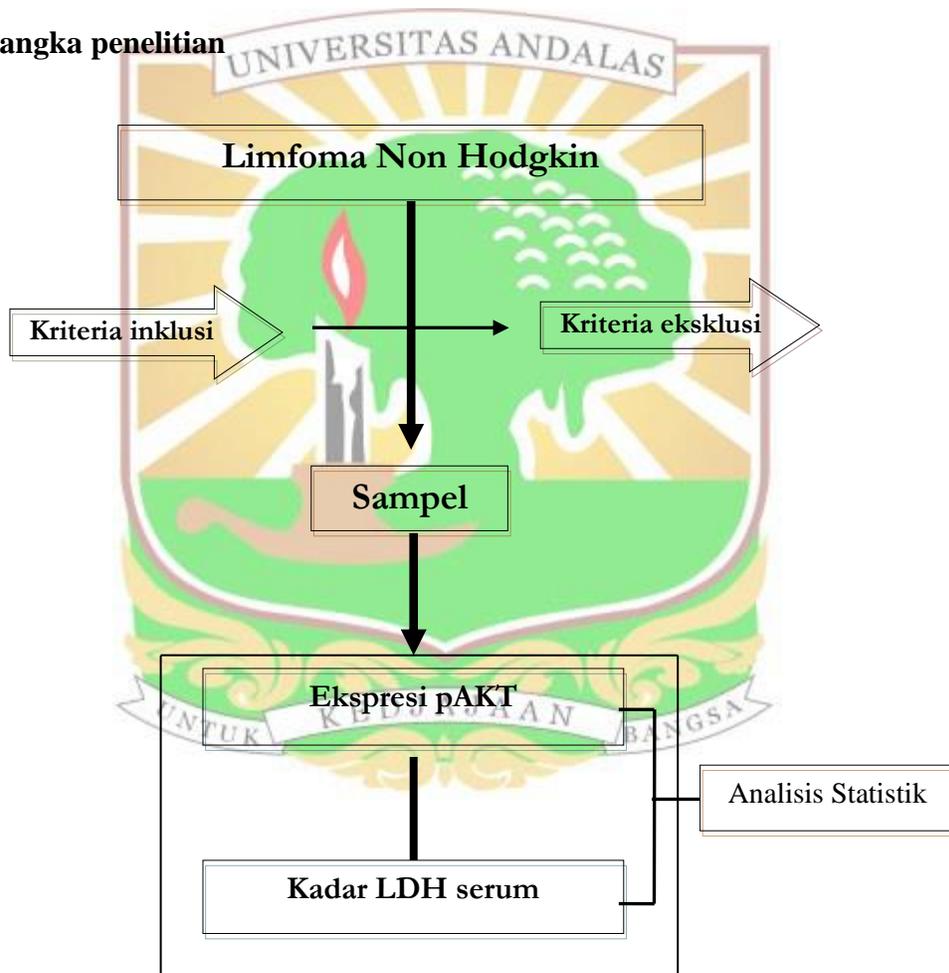
4.9 Analisis data

- Data hasil penelitian dilakukan analisa secara statistik dengan program komputer SPSS
- Analisa korelasi dua data numerik yang terdistribusi normal diuji dengan menggunakan uji Pearson. Korelasi dua data numerik yang tidak terdistribusi normal diuji dengan menggunakan uji Spearman yang terlebih dahulu di uji dengan uji Kolmogorov Smirnov.



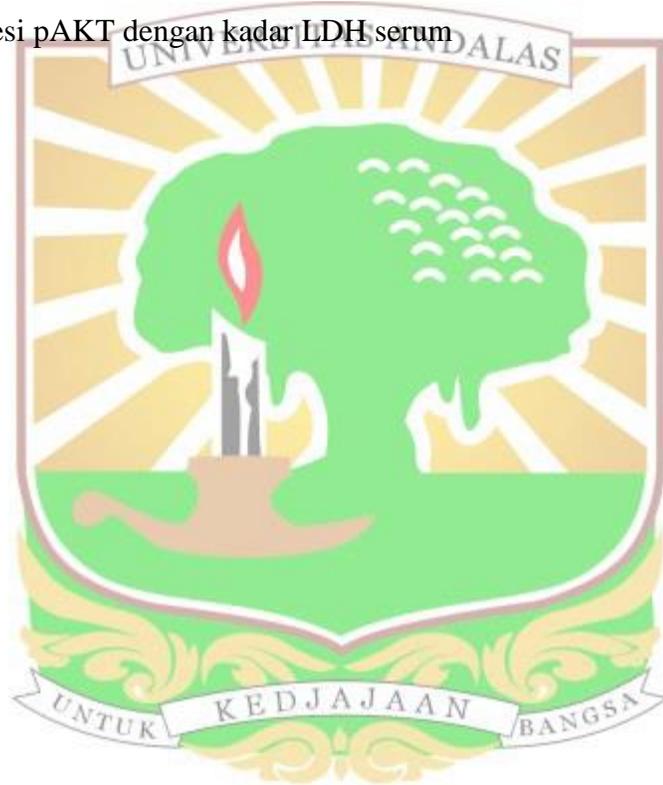
- Interpretasi koefisien korelasi sebagai berikut; (0,00-0,199) sangat rendah, (0,20-0,399) rendah, (0,40-0,599) sedang, (0,60-0,799) kuat, (0,80-1,00) sangat kuat.
- Arah korelasi positif menunjukkan semakin besar nilai suatu variabel semakin besar pula nilai variabel lainnya. Korelasi negatif menunjukkan semakin besar nilai suatu variabel semakin kecil nilai variabel lainnya.

4.10 Kerangka penelitian



Keterangan:

Penderita LNH yang didiagnosis Limfoma Non Hodgkin di RSUP Dr. M. Djamil Padang dan RS Swasta di Kota Padang, yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak perhitungan jumlah sampel minimal yaitu 20 orang, dicatat o.umur, jenis kelamin, jenis patologi LNH kemudian dilakukan pemeriksaan ekspresi pAKT dari biopsi jaringan dan kadar LDH serum. Selanjutnya dilakukan analisis statistik antara ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum



BAB V

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 25 orang pasien Limfoma Non Hodgkin (LNH) di poliklinik rawat jalan dan rawat inap Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang dan RS swasta di kota Padang. Penelitian dilakukan selama 6 bulan yaitu dari bulan Maret sampai Agustus 2018. Sampel penelitian dipilih secara *consecutive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta setuju mengikuti penelitian.

5.1. Karakteristik Dasar Penelitian

Tabel 5.1 menyajikan gambaran karakteristik 25 orang pasien LNH. Karakteristik meliputi jenis kelamin, umur dan jenis patologi LNH. Dari tabel 5.1 ini terlihat bahwa pasien LNH pada penelitian ini adalah laki-laki sebesar 68% yaitu sebanyak 17 orang dan 32% perempuan yaitu sebanyak 8 orang. Kelompok umur terbanyak dari sampel yang diteliti adalah kelompok umur 40-60 tahun sebesar 52% yaitu sebanyak 13 orang. Sedangkan kelompok umur < 40 tahun sebanyak 4 orang yaitu sebesar 16% dan >60 tahun sebesar 32% yaitu sebanyak 8 orang. Pada penelitian ini peningkatan kejadian LNH berawal pada dekade 5 kehidupan yaitu pada umur 50 tahun ke atas. Pada penelitian ini didapatkan nilai rerata umur pada pasien LNH adalah 52,88(14,71) tahun.

Dari Tabel 5.1 berdasarkan klasifikasi *Revised American European Lymphoma* (REAL) untuk neoplasma limfoid dapat dilihat bahwa tipe LNH yang terbanyak yaitu LNH tipe sel besar sebesar 80% yaitu sebanyak 20 orang,

kemudian diikuti LNH sel mantel sebesar 12% sebanyak 8 orang, selanjutnya LNH tipe sel kecil sebanyak 4 % (1 orang), dan LNH tipe sel folikular sebanyak 4 % (1 orang). Dari Tabel 5.1 didapatkan pada penelitian ini sampel LNH ditemukan terbanyak pada stadium lanjut yaitu stadium III-IV sebanyak 19 orang(76%) dan stadium I-II sebanyak 6 orang (24%).

Tabel 5.1 Karakteristik dasar pasien Limfoma Non Hodgkin

Karakteristik	n	%	Mean (SD)
Jenis kelamin			
▪ Laki-laki	17	68	
▪ Perempuan	8	32	
Umur (tahun)			
▪ <40	4	16	52,88(14,71)
▪ 40-60	13	52	
▪ ≥60	8	32	
Tipe LNH			
▪ LNH tipe se besar difus	20	80	
▪ LNH tipe sel mantel	3	12	
▪ LNH tipe sel kecil	1	4	
▪ LNH tipe burkit	1	4	
Stadium			
▪ Stadium I-II	6	24	
▪ Stadium III-IV	19	76	

5.2 Rerata Ekspresi pAKT dan Kadar Laktat Dehidrogenase Serum pada Pasien Limfoma Non Hodgkin

Hasil uji normalitas Kolmogorov Smirnov menunjukkan ekspresi pAKT pada penelitian ini terdistribusi normal. Pada penelitian ini didapatkan rerata ekspresi pAKT yaitu 15,24 (12,92)%.

Hasil uji normalitas Kolmogorov Smirnov menunjukkan kadar LDH serum pada penelitian ini terdistribusi normal. Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar LDH serum yaitu 364,72 (141,39) IU/L. Tabel 5.2 menyajikan nilai mean ekspresi pAKT dan kadar LDH serum pada pasien LNH pada penelitian ini.

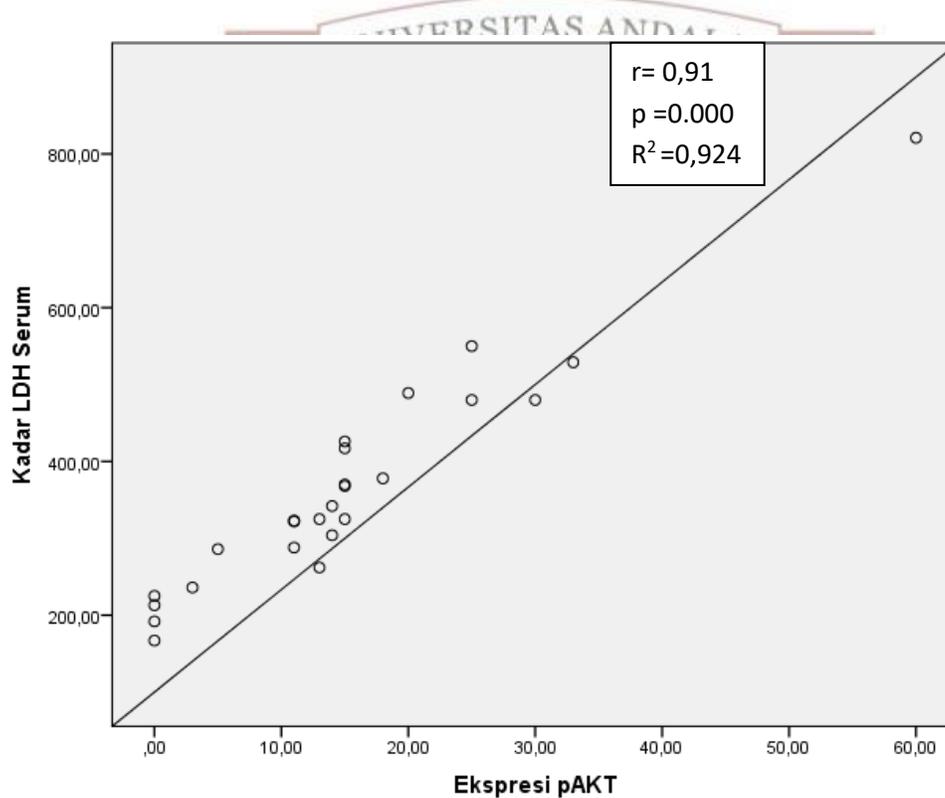
Tabel 5.2 Rerata Ekspresi pAKT dan Kadar LDH Serum pada Pasien Limfoma Non Hodgkin

Variabel	N	Mean (SD)
Ekspresi pAKT(%)	25	15,24(12,92)
LDH Serum (IU/L)	25	364,72(141,39)

5.3 Korelasi antara Ekspresi pAKT dengan kadar Laktat Dehidrogenase Serum pada Pasien Limfoma Non Hodgkin

Analisis hubungan antara ekspresi pAKT dengan kadar laktat dehidrogenase serum digunakan uji korelasi *Pearson* pada derajat kepercayaan $p < 0.05$.

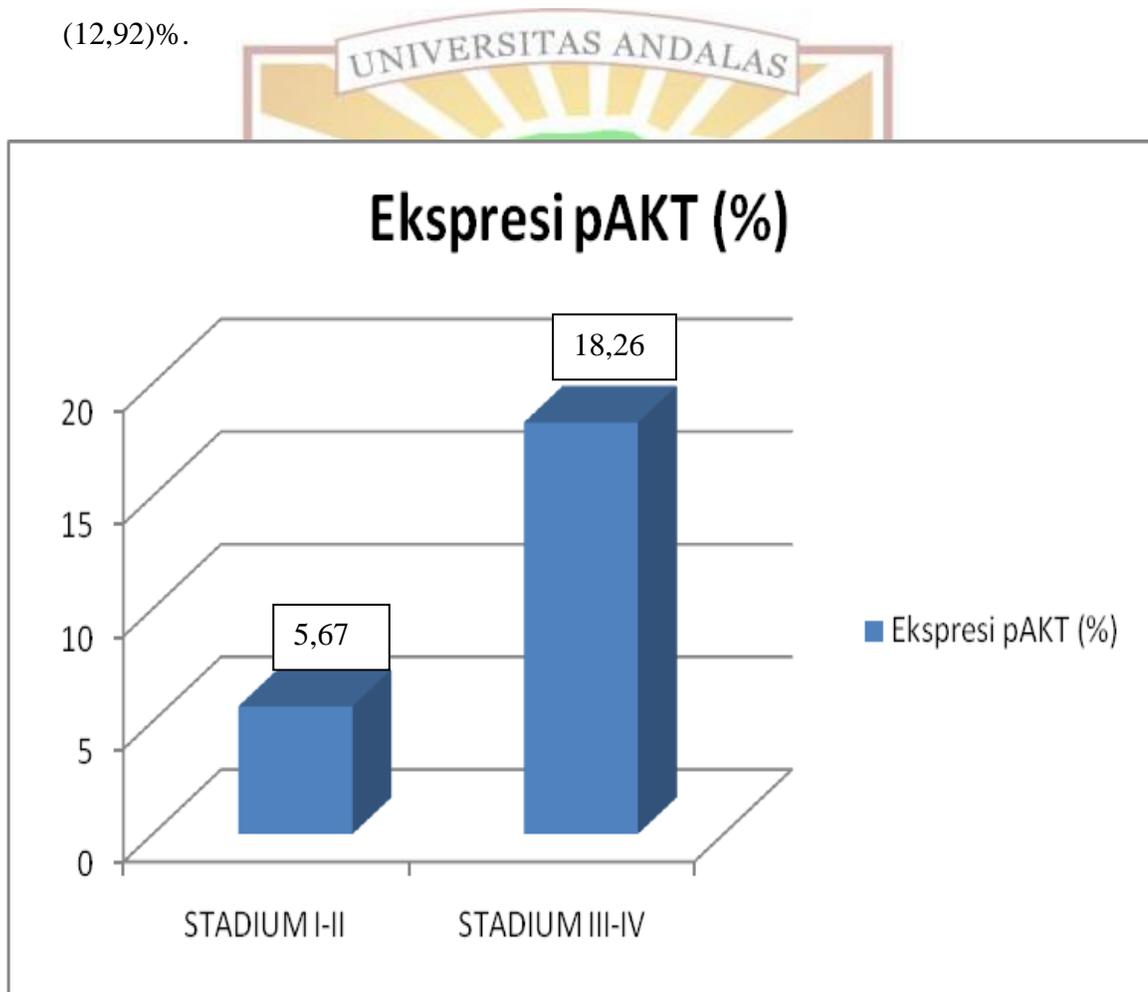
Hasil analisis memperlihatkan terdapatnya korelasi signifikan antara ekspresi pAKT dengan kadar laktat dehidrogenase serum dengan derajat korelasi sangat kuat. Dengan kata lain semakin meningkat ekspresi pAKT semakin meningkat pula kadar LDH serum. ($p < 0,05$ dan $r = 0,91$)



Gambar 5.1 Korelasi antara Ekspresi pAKT dengan kadar Laktat Dehidrogenase Serum pada Pasien Limfoma Non Hodgkin

5.4 Perbedaan rerata Ekspresi pAKT Serum pada Pasien Limfoma Non Hodgkin berdasarkan stadium penyakit

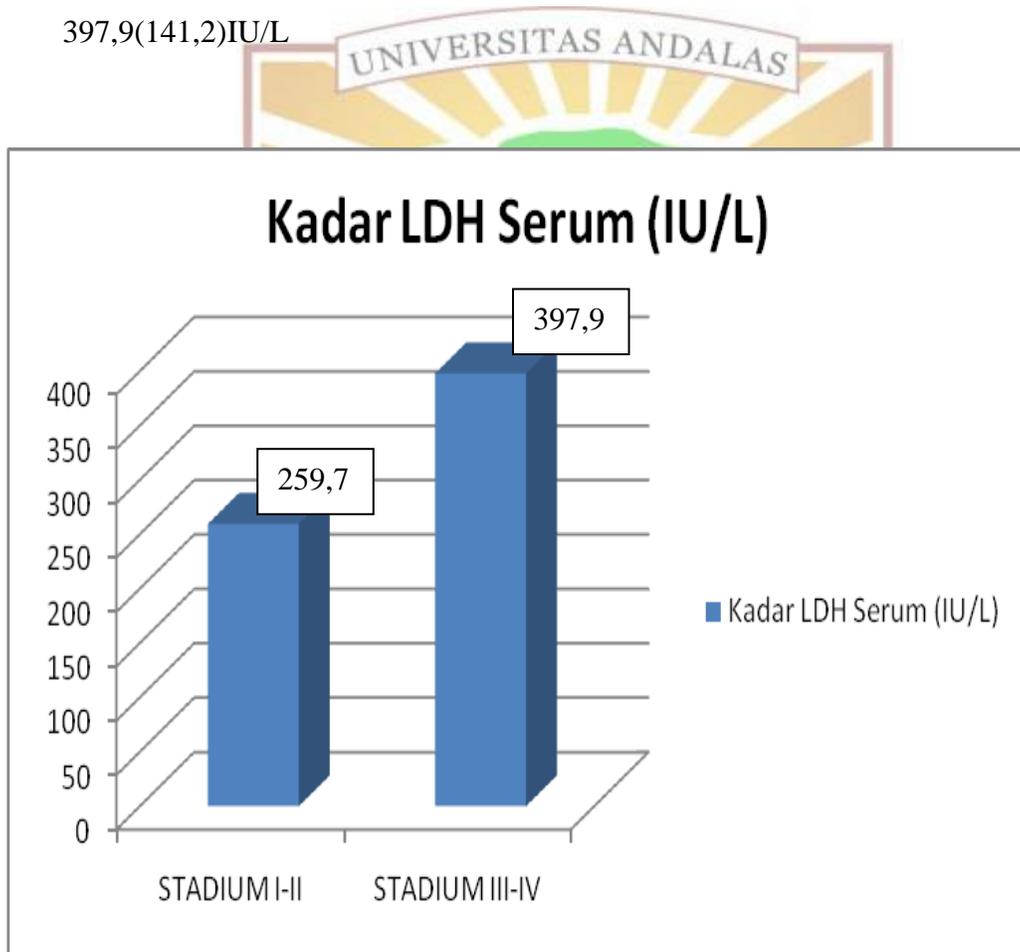
Pada penelitian ini didapatkan perbedaan rerata ekspresi pAKT pada LNH berdasarkan stadium penyakit adalah bermakna dengan nilai $p=0,034$ $p<0,05$. Pada penelitian ini didapatkan rerata ekspresi pAKT pada stadium I-II yaitu 5,67(7,47)%. Sedangkan rerata ekspresi pAKT pada stadium III-IV yaitu 18,26 (12,92)%.



Gambar 5.2 Perbedaan Rerata Ekspresi pAKT Serum pada Pasien Limfoma Non Hodgkin Berdasarkan Stadium Penyakit

5.5 Perbedaan rerata Kadar LDH Serum pada Pasien Limfoma Non Hodgkin berdasarkan stadium penyakit

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan rerata kadar LDH serum pada LNH berdasarkan stadium penyakit adalah bermakna dengan nilai $p=0,034$ ($p<0,05$). Pada penelitian ini didapatkan rerata ekspresi pAKT pada stadium I-II yaitu $259,7(82,4)$ IU/L. Sedangkan rerata ekspresi pAKT pada stadium III-IV yaitu $397,9(141,2)$ IU/L



Gambar 5.3 Perbedaan Rerata Kadar LDH Serum pada Pasien Limfoma Non Hodgkin Berdasarkan Stadium Penyakit

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan terhadap 25 orang pasien Limfoma Non Hodgkin (LNH) di Instalasi Rawat Jalan dan Instalasi Rawat Inap Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. Pengumpulan sampel dan pengolahan data dilakukan dari bulan Maret 2018 sampai dengan Agustus 2018. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui korelasi antara ekspresi pAKT dengan laktat dehidrogenase serum pada pasien LNH.

Populasi penelitian yang dipilih adalah semua pasien yang telah dikenal menderita LNH. Sampel adalah penderita yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien dengan keganasan padat, keganasan hematologi lain seperti Leukemia Limfositik Kronik, Leukemia Granulositik Kronik, Leukemia Mielositik Akut, Diabetes Mellitus tipe 2, obesitas dan penyakit autoimun dan yang telah menjalani kemoterapi karena akan mempengaruhi ekspresi pAKT dan kadar laktat dehidrogenase serum.

6.1 Karakteristik Dasar Penelitian

Dari 25 sampel pasien LNH didapatkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 17 orang (68%) dan perempuan 8 orang (32%). Hal serupa juga didapatkan pada penelitian Hong *et al* (2014) pada 262 orang pasien LNH didapatkan penderita LNH lebih banyak pada laki-laki yaitu sebanyak 152 orang (58%) bila dibandingkan dengan perempuan yaitu sebanyak 110 orang (42%).²⁰ Hal serupa juga didapatkan pada penelitian Saedi *et al* (2009) pada 129 kasus LNH di Iran didapatkan penderita LNH didapatkan lebih banyak pada laki-laki yaitu sebanyak 89 orang (61%) bila dibandingkan dengan perempuan yaitu 40 orang (39%).⁵⁸ Hal

yang sama juga didapatkan pada penelitian Liu *et al* (2015) didapatkan lebih banyak pada laki-laki sebanyak 268 orang (57,8%) bila dibandingkan dengan perempuan yaitu 194 orang (42,2%).⁵⁹ Penelitian Jia *et al* (2014) di China juga didapatkan penderita LNH lebih banyak ditemukan pada laki-laki yaitu 26 orang (57,8%) bila dibandingkan dengan perempuan yaitu 19 orang (42,2%).⁶⁰

Dari beberapa penelitian dan teori menjelaskan penyebab rendah insiden LNH pada perempuan disebabkan adanya pengaruh hormon estrogen. Menurut Horest (2014), pengaruh hormon seks pada kejadian keganasan limfoid LNH ini dibuktikan secara invitro dimana pada penelitian ini didapatkan bahwa perempuan yang menggunakan kontrasepsi oral menurunkan risiko terjadinya LNH dan peningkatan insiden kehamilan dapat menurunkan risiko terjadinya LNH. Tetapi pengaruh seks hormon pada perkembangan LNH melalui mekanisme molekular masih belum sangat dimengerti. Salah satu mekanisme yang mungkin yaitu adanya hubungan hormon estrogen terhadap respon imun.⁶¹ Rachon *et al* (2002) menunjukkan bahwa 17β -estradiol menurunkan produksi spontan interleukin 6 (IL6) oleh sel mononuklear sehingga menghasilkan kadar IL6 serum yang lebih rendah. Tingkat IL6 yang tinggi dalam serum berhubungan dengan berkurangnya respons komplit dan berkurangnya kelangsungan hidup secara keseluruhan di antara pasien dengan DLBCL. Sehingga dapat disimpulkan bahwa estrogen memberikan efek perlindungan dengan menurunkan tingkat IL6.⁶² IL 6 memiliki peranan penting dalam maturasi sel B normal dan proliferasi beberapa keganasan yang berasal dari sel B termasuk LNH. Mekanisme lain adalah melalui efek langsung estrogen pada semua jenis limfosit yang mengekspresikan reseptor

estrogen.^{63,64} Menurut Yakimchuk *et al* (2011) memberikan bukti estrogen mempunyai efek antiproliferasi pada sel limfoid melalui pensinyalan estrogen β (ER β).⁶⁵

Berbeda dengan penelitian Thieblemont *et al* (2008) yang dilakukan pada 205 penderita LNH di Perancis didapatkan penderita LNH ditemukan lebih banyak pada perempuan yaitu sebanyak 123 orang (60%) bila dibandingkan dengan laki-laki sebanyak 82 orang (40%).⁶⁶

Penelitian ini didapatkan rerata umur pada pasien LNH yang berobat ke RSUP Dr. M. Djamil Padang adalah 52,88(14,71) tahun dengan kelompok umur terbanyak 40-60 tahun. Pada penelitian ini didapatkan penderita LNH lebih banyak pada usia 40-60 tahun yaitu sebanyak 13 orang (52%), hanya 4 orang (16%) didapatkan usia < 40 tahun dan usia > 60 tahun yaitu sebanyak 8 orang (32%). Hal serupa juga didapatkan pada penelitian Hong *et al* (2014) dimana didapatkan penderita LNH lebih banyak pada usia < 60 tahun yaitu sebanyak 171 orang (65,3%).²⁰ Penelitian Jia *et al* (2014) juga mendapatkan pada penelitiannya dimana penderita LNH lebih banyak ditemukan pada usia < 60 tahun yaitu sebanyak 31 orang (68,8%).⁶⁰ Hal berbeda didapatkan pada penelitian Lu *et al* (2015) dimana penderita LNH didapatkan lebih banyak pada usia > 60 tahun yaitu 273 orang (58,9%).⁶⁷ Kejadian LNH meningkat sesuai dengan peningkatan umur dimana peningkatan kejadian LNH dimulai pada dekade 5 kehidupan atau pada umur 50 tahun ke atas. Kanker dianggap sebagai penyakit yang berkaitan dengan usia karena insiden kanker yang paling meningkat dengan usia, meningkat lebih cepat dimulai pada usia paruh baya termasuk pada LNH. Usia juga dapat dianggap sebagai

parameter untuk proses biologis kompleks yang terkait dengan penuaan yang akan memicu proses karsinogenik.^{68,69}

Berdasarkan klasifikasi *Revised American European Lymphoma (REAL)* untuk neoplasma limfoid didapatkan jenis LNH terbanyak yaitu jenis LNH tipe sel besar difus atau *Diffuse Large B Cell Lymphoma* yaitu sebanyak 20 orang (80%) diikuti dengan LNH tipe sel mantel yaitu sebanyak 3 orang (12%) kemudian diikuti dengan LNH tipe sel kecil dan tipe burkit yaitu masing-masing sebanyak 1 orang (4%). Hal serupa didapatkan pada penelitian Sharma *et al* (2014) didapatkan jenis LNH yang paling banyak ditemukan yaitu LNH tipe sel besar difus atau *Diffuse Large B Cell Lymphoma* yaitu sebanyak 20 orang (46,8%) kemudian didapatkan LNH tipe sel mantel didapatkan sebanyak 6 orang yaitu 12,8% tetapi tidak ditemukan jenis limfoma burkit dan tipe sel kecil.⁷⁰ Hal yang serupa didapatkan pada penelitian Jia *et al* (2014) dimana didapatkan jenis LNH yang paling banyak ditemukan pada penelitiannya adalah jenis LNH tipe sel besar difus atau *Diffuse Large B Cell Lymphoma* yaitu sebanyak 37 orang (82,2%) dan diikuti jenis LNH terbanyak kedua adalah LNH tipe sel mantel sebanyak 8 orang (17,8%).⁶⁰ Hal serupa juga didapatkan pada penelitian Hasselboom *et al* (2011) dimana terdapat 40% kasus DLBCL pada kasus yang baru didiagnosis LNH dan 40-50% dari semua kasus keganasan limfoid di China.⁷¹

Berdasarkan kriteria *Ann Arbor*, pada penelitian ini didapatkan penderita LNH yang terbanyak yaitu dikategorikan stadium lanjut yaitu stadium III-IV sebanyak 19 orang (76%). Pada stadium ini, pada pasien didapatkan pembesaran

KGB di 2 sisi diafragma atau jika mengenai 1 organ ekstra limfatik atau lebih tetapi secara difus. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Thieblemont *et al* (2008) dimana didapatkan 62,4% penderita LNH dikategorikan pada stadium III-IV. Hal serupa juga didapatkan pada penelitian Shamoony dan Poles (2010) dimana ditemukan penderita LNH pada stadium III-IV sebanyak 23 dari 37 orang (62,2%). Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian oleh Dong *et al* (2016) bahwa penderita LNH stadium III-IV sebanyak 62 dari 100 orang yaitu 62% .

6.2 Ekspresi pAKT pada Pasien Limfoma Non Hodgkin

Phosphorylated AKT (pAKT) adalah suatu protein yang diaktifkan melalui jalur PI3K/AKT/mTOR yang merupakan jalur utama yang terlibat pada LNH. Jalur ini memainkan peranan penting dalam mempromosi fenotipe maligna dan memprediksi prognosis yang bermakna pada beberapa tumor padat dan pada beberapa keganasan hematologi termasuk pada LNH. Pengaktifan jalur ini menyebabkan peningkatan proliferasi sel, survival sel, angiogenesis serta supresi proses apoptosis. Pengaktifan ekspresi pAKT meningkat diakibatkan pengaktifan jalur PI3K/ AKT/ mTOR yang berlebihan yang mengakibatkan proses proliferasi yang berlebihan dan peningkatan supresi apoptosis yang menyebabkan masa tumor termasuk pada kasus LNH.

Kondisi tersebut dapat kita lihat pada penelitian ini, dimana pada penelitian ini didapatkan peningkatan rerata ekspresi pAKT pada LNH yaitu 15,24(12,92)% dimana didapatkan ekspresi pAKT $\geq 10\%$ sebanyak 19 orang (76%). Hal serupa didapatkan pada penelitian Haselboom *et al* (2014) didapatkan nilai ekspresi pAKT

$\geq 10\%$ yaitu lebih dari 50% dimana didapatkan pada 150 orang dari 240 sampel LNH yaitu 61%.⁷¹ Selain itu penelitian Uddin *et al* (2006) juga mendapatkan ekspresi pAKT $\geq 10\%$ sebesar 51,54% yaitu 50 dari 97 sampel penelitian.⁷² Berbeda dengan penelitian oleh Chai *et al* (2012) pasien dengan ekspresi pAKT yang positif didapatkan persentase sedikit lebih rendah yaitu sebesar 49%.⁷³

6.3 Kadar Laktat Dehidrogenase Serum pada Pasien Limfoma Non Hodgkin

Laktat dehidrogenase (LDH) adalah suatu *pyridine linked enzim* yang ditemukan di hampir semua jaringan manusia didistribusikan secara luas di berbagai jaringan seperti sel otot dan hati dan juga sel-sel hemopoietik. Enzim ini berfungsi terutama untuk metabolisme glukosa dengan mengkatalisasi pengurangan piruvat ke laktat selama glikolisis, serta konversi laktat menjadi piruvat dalam glukoneogenesis. Oleh karena distribusi bervariasi ini, kadar LDH yang meningkat dapat terlihat pada beberapa kasus termasuk pada kasus keganasan. Banyak kanker dapat meningkatkan kadar LDH serum termasuk pada LNH sehingga dapat digunakan sebagai penanda tumor tetapi pada saat yang sama tidak berguna dalam mengidentifikasi jenis kanker tertentu karena distribusinya yang bervariasi. LDH ditemukan terlibat dalam metabolisme tumor. LDH dilepaskan oleh karena terjadi kerusakan sel jaringan yang akan cenderung menghasilkan kadar serum yang tinggi. LDH adalah salah satu dari komponen *International Prognostic Index* pada LNH yang merupakan parameter biokimia dan peningkatan kadar LDH ini dianggap sangat penting dalam evaluasi perkembangan penyakit LNH. Sehingga

dipertimbangkan peningkatan kadar LDH merupakan faktor prognostik independen yang penting pada pasien LNH.

Pada pasien dengan LNH kadar LDH serum memiliki kepentingan prognostik dan dengan demikian dapat digunakan untuk memantau respon pengobatan dan rekurensi. Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan LDH dengan beberapa fitur penyakit seperti gejala, ukuran tumor, organomegali dan lain-lain.

Kondisi tersebut dapat kita lihat pada penelitian ini, dimana pada penelitian ini didapatkan rerata kadar LDH serum pada LNH yaitu 364,72 (141,39) IU/L. Dimana rerata kadar LDH serum pada penelitian ini didapatkan meningkat dibanding nilai normal. Hal serupa didapatkan pada penelitian Hassan *et al* (2003) dimana rerata kadar LDH serum pada LNH yaitu 363(96) IU/L.⁷⁴ Penelitian oleh Shmoon dan Poles (2010) dimana didapatkan rerata kadar LDH serum pada LNH lebih tinggi yaitu 631,5 (447,4) IU/L. Hal yang serupa juga didapatkan pada penelitian oleh Galeeze A *et al* (2017) didapatkan rerata kadar LDH serum didapatkan lebih tinggi daripada penelitian ini yaitu 646.72 (51.02) IU/L.⁷⁵ Selain itu juga didapatkan hal yang serupa pada penelitian Kim *et al* (2014) dimana didapatkan rerata kadar LDH serum pada pasien LNH yaitu 605,67(163) IU/L.⁷⁶ Pada penelitian yang dilakukan oleh Jamil *et al* (2006) melakukan penelitian kadar LDH serum pada semua keganasan hematologi termasuk pada LNH didapatkan rerata kadar LDH serum pada LNH dimana didapatkan lebih tinggi yaitu 927(149) IU/L.⁷⁷

6.4 Korelasi antara Ekspresi pAKT dengan Kadar Laktat Dehidrogenase Serum pada Pasien Limfoma Non Hodgkin

Korelasi antara ekspresi pAKT dengan kadar laktat dehidrogenase serum pada penelitian ini menggunakan uji korelasi Pearson pada derajat kepercayaan $p < 0,05$. Hasil analisis memperlihatkan terdapatnya korelasi positif dan terdapat korelasi sangat kuat dan bermakna signifikan secara statistik antara peningkatan ekspresi pAKT dengan peningkatan kadar LDH serum ($p < 0,05$ $r = 0,91$).

Hal serupa juga didapatkan pada penelitian oleh Chai *et al* (2012) dimana didapatkan bahwa terdapat korelasi positif yang signifikan antara ekspresi pAKT dengan peningkatan kadar LDH serum pada pasien limfoma dengan $p < 0,05$.⁷³ Penelitian Hasselboom *et al* (2014) juga mendapatkan korelasi positif yang signifikan antara ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum pada LNH dengan $p < 0,05$.⁷⁰ Penelitian oleh Hong *et al* (2014) didapatkan hubungan yang bermakna antara ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum dengan $p = 0,03$ ($< 0,05$).²⁰ Berbeda dengan penelitian Ma *et al* (2015) dimana tidak didapatkan hubungan yang bermakna dengan ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum dengan $p = 0,175$.



6.5 Perbedaan Rerata Ekspresi pAKT Serum pada Pasien Limfoma Non Hodgkin Berdasarkan Stadium Penyakit

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan rerata ekspresi pAKT pada LNH berdasarkan stadium penyakit adalah bermakna dengan nilai $p < 0,05$. Hal serupa didapatkan pada penelitian Hong *et al* (2014) didapatkan perbedaan yang bermakna antara ekspresi pAKT pada stadium I-II dan stadium III-IV dengan $p = 0,02$.²⁰ Hal yang serupa juga didapatkan pada penelitian Xu *et al* (2013) yaitu terdapat perbedaan bermakna antara ekspresi pAKT pada stadium I-II dan stadium III-IV dengan nilai $p = 0,023$.³⁸ Hal berbeda didapatkan pada penelitian Dong *et al* (2016) ekspresi pAKT didapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara penderita LNH pada stadium I-II dan III-IV yaitu dengan nilai $p = 0,682$.²¹ Hal yang berbeda juga didapatkan pada penelitian Uddin *et al* (2006) dimana didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna ekspresi pAKT antara penderita LNH pada stadium I-II dan III-IV dengan nilai $p = 0,225$.⁷²

6.6 Perbedaan Rerata Kadar LDH Serum pada Pasien Limfoma Non Hodgkin Berdasarkan Stadium Penyakit

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan rerata kadar LDH serum pada LNH berdasarkan stadium penyakit adalah bermakna dengan nilai $p = 0,034$ ($p < 0,05$). Hal ini sesuai dengan penelitian Kasir *et al* (2014) di RS M Djamil Padang didapatkan perbedaan bermakna kadar LDH serum antara penderita LNH pada stadium I-II dan III-IV dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$).⁷⁸ Hal ini juga sesuai dengan penelitian Shamoan dan Polus (2010) dimana didapatkan perbedaan

bermakna kadar LDH serum antara penderita LNH pada stadium I-II dan III-IV dengan nilai $p=0,025(p<0,05)$.¹⁴

6.7 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini yaitu tidak dapat menyingkirkan jalur transduksi lain yang terlibat dan berpengaruh pada hasil penelitian.



BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Rerata ekspresi *phosphorylated* AKT (pAKT) pada pasien Limfoma Non Hodgkin adalah 15,24 (12,92)%.
2. Rerata kadar laktat dehidrogenase (LDH) serum pada pasien Limfoma Non Hodgkin adalah 364,72 (141,39) IU/L
3. Terdapat korelasi positif yang signifikan dengan gradasi yang sangat kuat antara rerata ekspresi pAKT dengan rerata kadar laktat dehidrogenase serum pada pasien Limfoma Non Hodgkin

7.2 Saran

1. Perlu dipertimbangkan pemeriksaan ekspresi pAKT pada pasien Limfoma Non Hodgkin sebelum menjalani kemoterapi
2. Perlu penelitian lanjutan untuk memprediksi hasil penatalaksanaan Limfoma Non Hodgkin melalui pemeriksaan pAKT sebelum menjalani kemoterapi dan uji klinis inhibitor PI3K/AKT pada Limfoma Non Hodgkin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Setiyoahadi, B. Limfona non hodgkin. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Edisi VI. Jakarta; Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam. 2014; 1251–60
2. Freedman AS, Nadler LM. Limfoma maligna. Harrison Prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam. Edisi ke-3. Jakarta; EGC. 2000; 1973–8
3. Sutrisno, H. Gambaran kualitas hidup pasien kanker limfoma non-hodgkin yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar. Jurnal Penyakit Dalam. 2010; 2: 96–102
4. Karin S. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. Acta Oncologica. 2006; 45: 258–71
5. KEMENKES RI. Data dan kondisi penyakit limfoma di Indonesia. Pusat Data dan Informasi KEMENKES RI. 2015
6. Perdana OP. Insiden penyakit hodgkin di laboratorium patologi anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Periode Januari 1997-Desember 2001. Padang; Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. 2002
7. Hoffbrand A.V. Limfoma maligna. Kapita Selektta Hematologi Edisi 4. Jakarta; EGC.2005 ; 185–98
8. Bakta IM. Limfoma maligna. Hematologi klinik ringkas. Cetakan I. Jakarta; EGC; 2007;192– 219.
9. Chao P. Treatment challenges in the management of relapsed or refractory non-hodgkin's lymphoma—novel and emerging therapies. Cancer Management and Research 2013;5 251–69
10. Gupta M, Witzig T. Signal transduction inhibitor therapy for lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 265–70
11. Goldwein J, Vachani C. Chemotherapy ; The Basics. Penn Medicine.1994
12. Yadav C, Ahmad A, Agarwal A, Nandini M, Prabhun K. Serum lactate dehydrogenase in non-hodgkin's lymphoma; a prognostic indicator. [Indian J Clin Biochem](#). 2016; 31(2): 240–42
13. Lu R, Jiang M, Chen Z, Xu X, Hu H, et al. Lactate dehydrogenase 5 expression in non-hodgkin lymphoma is ssociated with the induced hypoxia regulated protein and poor prognosis. PLoS ONE.2013; 8(9).

14. Shamoan R, Polus R. Serum lactic dehydrogenase (LDH) activity in lymphomas; prognostic significance and relationship to presentation, stage and histologic type. *Zanco J Med Sci.* 2010; 14
15. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol.* 2010;47(2):115–23
16. Lin TY, Zheng A, Huang Y, Wang HQ, Liu Y, Zhu J. Comparison between R-CHOP regimen and CHOP regimen in treating naive diffuse large B cell lymphoma in China a multicenter randomized trail. *Pubmed J* 2005;24: 1421–6
17. Kahl B. Chemotherapy combination with monoclonal antibodies in non hodgkin lymphoma. *Semin Hematol.*2008;45(2):90–4
18. Rezvani A, Maloney D. Rituximab resistance. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2011; 24(2): 203–16
19. Chong E, Lake C, Downs H, Nasta S, Olin R. The Impact of rituximab resistance on overall survival rate in low grade follicular lymphoma. *Blood J.* 2008;112:3783
20. Hong J, Hong M,Choi K, Kim Y,Chang W, Maeng C et al. The impact of activated p-AKT expression on clinical outcomes in diffuse large B-cell lymphoma; a clinicopathological study of 262 cases. *Ann Oncol.* 2014; 25: 182–8
21. Dong L, Huijuan L, Li Wei, Song Z, Li L, Zhou S. Co-expression of PD-L1 and p-AKT is associated with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma via PD-1/PD-L1 axis activating intracellular AKT/mTOR pathway in tumor cells. *Oncotarget.* 2016; Vol. 7: No. 22.
22. Hasselblom S, Hansson, Olsson M, Tore n L, Bergstro m A, Nilsson-Ehle H, Andersson P. High immunohistochemical expression of p-AKT predicts inferior survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Br J Haematol.* 2010; 149:560–8
23. Yahiaoui OI, Nunes JA, Castanier C, Deviller R, Fabre AJ, Olive D et al. Constitutive AKT activation in follicular lymphoma. *BMC Cancer J.* 2014; 565
24. Cai Q, Deng H, Xie D, Lin T,T Lin T. Phosphorylated AKT protein is overexpressed in human peripheral T-cell lymphomas and predicts decreased patient survival. *Clin Lymphoma, Myeloma & Leuk.* Elsevier. 2012; Vol. 12, No. 2: 106–12.

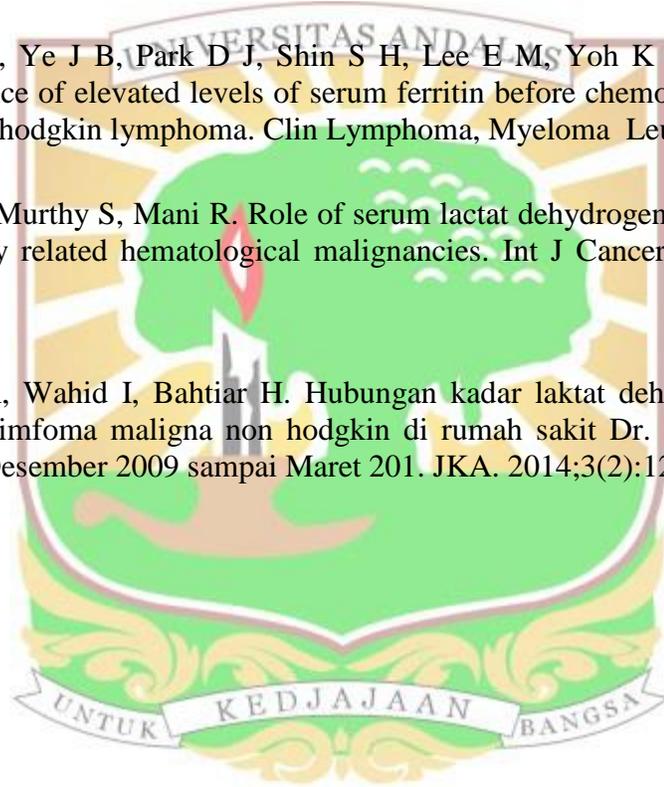
25. Ma Y, Zhang P, Gao Y, Fan H, Zhang M, Wu J. Evaluation of AKT phosphorylation and PTEN loss and their correlation with the resistance of rituximab in DLBCL. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(11):14875–84
26. Fadjari H, Oehadian A. Dasar-dasar biologis limfoproliferatif. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III. Edisi VI. Jakarta; Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam. 2014
27. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan penatalaksanaan limfoma non hodgkin. KEMENKES RI.2015
28. Chesson BD, Fisher RI, Barrington SF , et al. Recommendations for initial evaluations, staging, and response assesment of hodgkin and non hodgkin lymphoma. The lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059–67
29. Hess, G. Houftröck B. Rituximab in the treatment of non hodgkins lymphoma. *Biologic*. 619–33
30. Bertics P, Koziol C, Wiepzig G. Signal transduction. *Immunol*. 2000; 129–131
31. Akinleye A, Awaru P, Furqan M, Song Y, Liu D. Phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) inhibitors as cancer theurapic. *J Hematol Oncol*.2013;6:88
32. Fan X, Zhou X, Wang X. Clinical development of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for non hodgkin lymphoma. *Biomarker Research*. 2013;1:30
33. Xue L, Chiang L, Kang C, Winoto A. The role of the PI3K-AKT kinase pathway in T cell development beyond the β checkpoint. *Eur J Immunol*. 2008 ; 38(11): 3200–07
34. So L, Fruman D. PI3K signaling in B and T Lymphocytes; new developments and therapeutic advances. *Biochem J*. 2012;15: 442(3) 465–81
35. Blachly J, Robert A, Baiocchi. Targeting PI3-kinase (PI3K), AKT and mTOR axis in lymphoma. *Br J of Haematol*. 2014;167: 19–32
36. Vivanco I, Sawyers CL. The Phosphatidylinositol 3 kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002: 2 (7): 489-501.
37. Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN Signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Adv Cancer Res*. 2009; 102: 19-65.
38. Xu Z, Li J, Wang A, Hu J. Activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway in diffuse large B cell lymphoma; clinical significance and inhibitory effect of rituximab. *Ann Hematol*.2013; 92

39. Fowler N, Davis E. Targeting B cell receptor signalling changing the paradigm. *ASH Education Book*.2013;553–60
40. Spurgeon E. Final results of a phase I study of idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase P110{delta} (PI3K{delta}), in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL). *ASCO Meeting Abstracts* 2013; 31:8519
41. Gopal, Ajay K, Kahl B, Langdon L, Holes L, Davies A et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *The N Engl J Med*.2014;370:11
42. Maerevoet M, Bron D. News perspective with PI3K inhibitors in B cell malignant hemopathies. *Belg J hematol*.2015;152–55
43. Argyriou P, Papageorgiou S, Economopoulou P. The Role of mTOR inhibitors for the treatment of B-cell. *Advan Haematol*. 2012.
44. Aritta A, McFarland DC, Myklebust JH, Parekh S, Petersen B, Brody JD . Signaling pathways in lymphoma; pathogenesis and therapeutic targets. *Future Oncol*. 2013;1549–71
45. Smith S. New drugs for the treatment of non-hodgkin lymphomas. *Chin Clin Oncol*.2015;4:1
46. Rummel M, Al-batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Josten KM et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3383–9.
47. Smith S, Pro B, Cisnerros A, Stiff P. Activity of single agent temsirolimus (CCI-779) in non-mantle cell non-hodgkin lymphoma subtypes. *J Clin Oncol*. 2008; 26:8514
48. Reeder CB. Gupta M, Witzig TE, Ansell SM, Johnston PB, Colgan JP et al A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed aggressive non-hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;110
49. Khorami, Movahedi A, Huzwah K, Sokhini A. PI3K/AKT pathway in modulating glucose hemostasis and its alteration in diabetes. *Annals of Medical and Biomedical Science*. 2015; 1(2):46–55
50. Beretta M, Bauer M, Hirsch E. PI3K signaling in the pathogenesis of obesity. The cause and the cure, *Adv Bio Regul*.2015.

51. Stark A, Sriskantharajah S, Hessel E, Okkenhaugh K. PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer. *Curr Opin Pharmacol.*2015;23:82–91
52. Wang, Rule S, Goy A, Martin P, Kahl B, Williams M et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.*2013; 369:507–16
53. [Kutsch N](#), [Marks R](#), [Ratei R](#), [Held TK](#), [Schmidt-Hieber M](#). Role of tyrosine kinase inhibitors in indolent and other mature B-cell neoplasms. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> diakses tanggal 1 Februari 2017
54. Carducci M, Musib I, Kies M, Pili R, Truong M, Sinha V et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of enzastaurin, an oral protein kinase C beta inhibitor, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24:4092–9.
55. Robertson MJ, Kahl BS, Vose JM, et al. Phase II study of enzastaurin, a protein kinase C beta inhibitor, in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1741–6.
56. Morschhauser F. A phase II study of enzastaurin, a protein kinase C beta inhibitor, in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2008; 19:247–53.
57. Anonim. Lactate dehydrogenase. http://en.wikipedia.org/wiki/Lactate_dehydrogenase diakses tanggal 1 Februari 2017
58. Saedi B, Razmpa E. Clinical feature of extranodal presentation of non hodgkin lymphoma in head and neck. *Acta Medica Iranica* 2009;47(6): 489–92
59. Liu Z1, Xu Z, Cao X, Manyam G, Wang X. Prognostic and biological significance of survivin expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP therapy. *Mod Pathol.*2015; 28: 1297–1314
60. Jia C, Liang L, Yang L, Zhao F, Bai J. Expression levels of TWIST1 are associated with the clinicopathological stage of B-cell non-hodgkin lymphoma. *Exp Ther Med.* 2014; 8; 1489–93
61. [Horesh N](#), [Horowitz N](#). Does gender matter in non-hodgkin lymphoma? differences in epidemiology, clinical behavior, and therapy. [Rambam Maimonides Med J.](#) 2014

62. Rachon D, Mysliwska J, Suchecka-Rachon K, Wieckiewicz J, Myśliwski A. Effects of estrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J Endocrinol.* 2002;172:387–95
63. Evens AM, Advani R, Press OW. Lymphoma occurring during pregnancy; antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol.* 2013
64. Kane EV, Roman E, Becker N. Menstrual and reproductive factors, and hormonal contraception use; associations with non-hodgkin lymphoma in a pooled analysis of InterLymph case-control studies. *Ann Oncol.* 2012;23:2362
65. Yakimchuk K, Irvani M, Hasni MS, et al. Effect of ligand-activated estrogen receptor beta on lymphoma growth in vitro and in vivo. *Leukemia.* 2011;25:1103–10
66. Thieblemont C, Grosseuvre A, Houot R, Broussais-Guillaumont F, Salles G, Traulle C et al. Non-Hodgkin's lymphoma in very elderly patients over 80 years. A descriptive analysis of clinical presentation and outcome. *Ann Oncol.* 2008; 19: 774–79
67. Lu Y, Wang SS, Sullivan-Halley J. Oral contraceptives, menopausal hormone therapy use and risk of B-cell non-hodgkin lymphoma in the california teachers study. *Int J Cancer.* 2011;129:974–82.
68. Ershler WB, Longo L. Aging and cancer; issues of basic and clinical science. *J Natl Cancer Inst.* 1997; Vol. 89.
69. Aunan JR, Cho WC, Soreide K. The biology of aging and cancer; A brief overview of shared and divergent molecular hallmarks. *Aging and Disease.* 2017
70. Sharma M, Mannan R, Madhukar M, Navani S, Manjari M, Singh T et al. Immunohistochemical (IHC) analysis of non-hodgkin's lymphoma (NHL) spectrum according to WHO/REAL classification; a single centre experience from punjab india. *J Clin Diag Res.* 2014; Vol-8(1): 46–9
71. Hasselblom S, Hansson U, Olsson M et al. High immunohistochemical expression of p-AKT predicts inferior survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Br J Haematol* 2010; 149: 560–8.
72. Uddin S, Hussain A, Siraj A, Ezzat A, Bavi P, Belgaumi et al. Role of phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT pathway in diffuse large B-cell lymphoma survival. *Blood.* 2006; 108:4178–6

73. Chai Q. Phosphorylated AKT protein is overexpressed in human peripheral T-cell lymphomas and predicts decreased patient survival. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012;2:106–12
74. Hasan A. Serum lactate dehydrogenase (LDH) activity in children with malignant diseases. *Bahrain Medical Bulletin.* 2003; 25
75. Galleze A Raache R Cherif N Eddaïkra A Belhani M Bensenouci A et al. Increased level of lactate dehydrogenase correlates with disease growth in Algerian children with lymphoma. *J Hematol Oncol Res.* 2017
76. Kim Y S, Ye J B, Park D J, Shin S H, Lee E M, Yoh K A. The prognostic significance of elevated levels of serum ferritin before chemotherapy in patients with non-hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2014
77. Jamil K, Murthy S, Mani R. Role of serum lactat dehydrogenase as a biomarker in therapy related hematological malignancies. *Int J Cancer Res.* 2006; 2 (4): 386–9
78. Kasir DR, Wahid I, Bahtiar H. Hubungan kadar laktat dehidrogenase dengan stadium limfoma maligna non hodgkin di rumah sakit Dr. M. Djamil Padang periode Desember 2009 sampai Maret 201. *JKA.* 2014;3(2):128–30



Lampiran 1

STRUKTUR ORGANISASI PENELITIAN

- Pelindung : 1. Dr. dr. Najirman, SpPD-KR, FINASIM
2. Dr. dr. Irza Wahid, SpPD-KHOM, FINASIM
- Pembimbing : 1. Dr. dr. Irza Wahid, SpPD-KHOM, FINASIM
2. Prof. dr. Nusirwan Acang, SpPD-KHOM, FINASIM
3. dr. Eifel Faheri, SpPD-KGH
- Konsultan Statistik : Dr. dr. Hafni Bachtiar, MPH
- Peneliti Utama : dr. Rahmi Sahreni
- Tim Peneliti : 1. dr. Selly Cintia Gusman
2. dr. Zikri Aulia





KOMITE ETIKA PENELITIAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
Jl Perintis Kemerdekaan Padang 25127
Telepon: 0751 31746 Fax : 0751 32838 No. Reg : 036/KNEP/2008
e-mail: fk2umand@pdg.vision.net.id

No: 213/KEP/FK/2018

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL CLEARANCE

Tim Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, dalam upaya melindungi hak azazi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran/kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian dengan judul:

The Committee of the Research Ethics of the Faculty of Medicine, Andalas University, with regards of the protection of human rights and welfare in medical/health research, has carefully reviewed the research protocol entitled:

Korelasi antara Ekspresi Fosforilated AKT dengan Kadar Laktat Dehidrogenase Serum pada Limfoma Non Hodgkin

Nama Peneliti Utama : dr. Rahmi Sahreni
Name of the Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Name of Institution

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut diatas
and recommended the above research protocol.

Padang, 09 April 2018

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Dean of Faculty of Medicine Andalas University

Dr. dr. Wirnsma Arif Harahap, SpB(K)-Onk
NIP. 1966 1021 199412 1 001

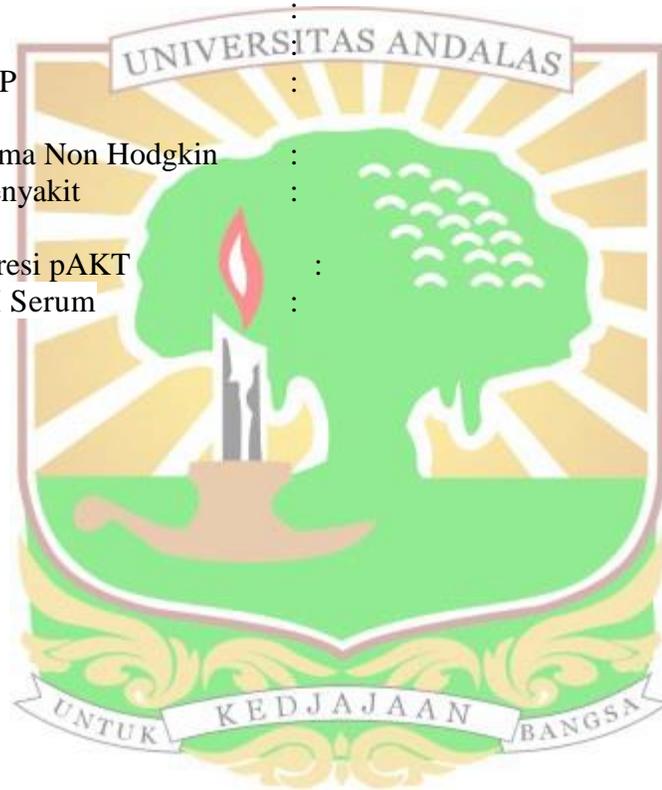
Ketua
Chairperson

Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA(K)
NIP. 1953 1109 1982 112 001

Lampiran 3

PROTOKOL PENELITIAN

NO SAMPEL :
Nama :
Jenis Kelamin : Laki-laki/ Perempuan
Umur :
Alamat :
No Telp / HP :
Jenis Limfoma Non Hodgkin :
Stadium Penyakit :
Kadar Ekspresi pAKT :
Kadar LDH Serum :



Lampiran 4

Persetujuan Ikut Penelitian/ Tindakan Medis

(Informed Consent)

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : UNIVERSITAS ANDALAS

Umur :th

Jenis kelamin : Lk/Pr

Alamat :

Telepon :

Bukti diri/ KTP :

Dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya telah memberikan

PERSETUJUAN

Untuk ikut penelitian ini dan dilakukan tindakan medis berupa.....terhadap diri saya*/istri*/suami*/ibu saya* dengan :

Nama :

Umur :th

Jenis kelamin : Lk/Pr

Alamat :

Bukti diri/ KTP :

No rekam medis :

Yang tujuan, sifat dan perlunya tindakan medis tersebut di atas, serta risiko yang dapat ditimbulkan telah cukup dijelaskan oleh dokter dan telah saya mengerti sepenuhnya.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan

Padang, Tanggal..... Bulan.....Tahun 2018

Saksi I:

Saya yang menyatakan

Suami/istri/ayah/keluarga*) penderita

(Penderita)

.....
Tanda tangan dan nama jelas

.....
Tanda tangan dan nama jelas

Saksi II

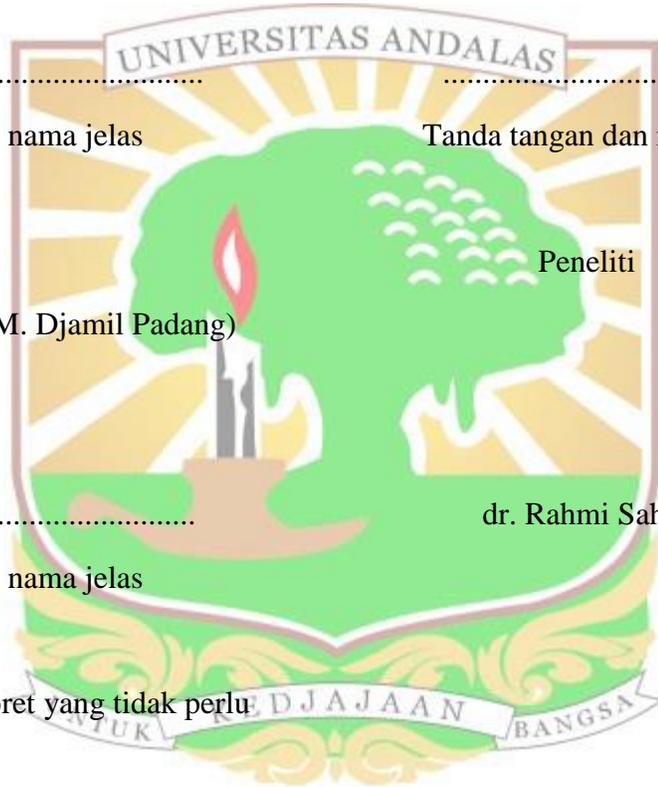
Peneliti

(Perawat RS Dr. M. Djamil Padang)

.....
dr. Rahmi Sahreni

.....
Tanda tangan dan nama jelas

Keterangan :*) coret yang tidak perlu



Lampiran 5

CURICULUM VITAE

Nama : dr. Rahmi Sahreni

Jenis Kelamin : Perempuan

Tempat/Tgl Lahir : Pekanbaru / 28 Januari 1986

Alamat : Jalan Jati Gg Jati III no 21 Tangkerang Pekanbaru

Agama : Islam

Nama Suami : Mizza Al Andiyal, SE. MM

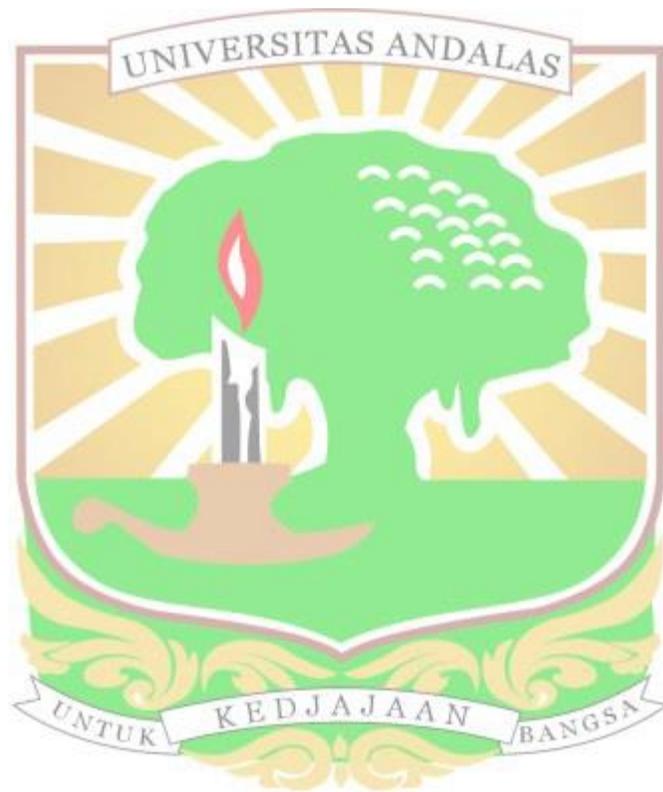
Nama Anak : 1. Muhammad Danish Adam
2. Puti Khadeeja Humaira

Nama Orang Tua : Ayah : Alm. H.M Sahar
Ibu : Hj. Ermalis Walil

Riwayat Pendidikan : TK Bayangkari Pekanbaru , tahun 1990-1991
SD Seruni Pekanbaru, tahun 1991-1997
SLTP Negeri 1 Pekanbaru, tahun 1997-2000
SMU Negeri 8 Pekanbaru, tahun 2000-2003
FK UNRI Pekanbaru, tahun 2003-2010
PPDS Ilmu Penyakit Dalam UNAND, tahun 2013-sekarang

Riwayat Pekerjaan : Klinik SANSANI Pekanbaru, tahun 2010-2011
RSUD Kab Kep. Meranti – RIAU, tahun 2011-2013





Lampiran 6

1. STATISTIK DESKRIPTIF

Umur

N	Valid	25
	Missing	0
Mean		52,8800
Median		55,0000
Std. Deviation		14,71485
Minimum		14,00
Maximum		76,00

Jenis Kelamin

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid perempuan	8	32,0	32,0	32,0
Valid laki-laki	17	68,0	68,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

Ekspresi pAKT

N	Valid	25
	Missing	0
Mean		15,2400
Median		14,0000
Std. Deviation		12,92375
Minimum		,00
Maximum		60,00

Kadar LDH Serum

N	Valid	25
	Missing	0
Mean		364,7200
Median		325,0000
Std. Deviation		141,39617
Minimum		167,00
Maximum		821,00

2. UJI NORMALITAS

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Unstandardized Residual
N		25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,0000000
	Std. Deviation	38,96543295
	Absolute	,133
Most Extreme Differences	Positive	,133
	Negative	-,080
Kolmogorov-Smirnov Z		,665
Asymp. Sig. (2-tailed)		,768

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

3. KORELASI EKSPRESI PAKT DENGAN KADAR LAKTAT DEHIDROGENASE SERUM PADA LIMFOMA NON HODGKIN

Correlations

		Ekspresi pAKT	Kadar LDH Serum
Ekspresi pAKT	Pearson Correlation	1	,909**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	25	25
Kadar LDH Serum	Pearson Correlation	,909**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	25	25

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

4. PERBEDAAN RERATA EKSPRESI PAKT BERDASARKAN STADIUM PENYAKIT PADA LIMFOMA NON HODGKIN

Group Statistics

Stadium	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
STADIUM I-II	6	5,6667	7,44759	3,04047
STADIUM III-IV	19	18,2632	12,92647	2,96554

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
pAKT							
Equal variances assumed	,544	,468	-2,251	23	,034	-12,59649	5,59658
Equal variances not assumed			-2,966	15,214	,010	-12,59649	4,24722

5. PERBEDAAN RERATA KADAR LDH SERUM BERDASARKAN STADIUM PENYAKIT PADA LIMFOMA NON HODGKIN

Group Statistics

	STADIUM	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
LDHSERUM	STADIUM I-II	6	259,6667	82,37152	33,62803
	STADIUM III-IV	19	397,8947	141,18069	32,38907

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances			
		F	Sig.	t	df
LDHSERUM	Equal variances assumed	,968	,335	-2,259	23
	Equal variances not assumed			-2,961	14,995



Lampiran 7

Tabel Induk

No	Umur	Jenis Kelamin	Jenis LNH	STADIUM PENYAKIT	Ekspresi pAKT	LDH Serum
1	15	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM I	0	213
2	40	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM IV	60	821
3	57	Perempuan	LNH tipe sel besar	STADIUM III	20	489
4	43	Perempuan	LNH tipe sel besar	STADIUM III	15	370
5	74	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM II	0	192
6	58	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM II	0	167
7	70	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM IV	3	236
8	46	Perempuan	LNH tipe sel besar	STADIUM IV	25	550
9	58	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM III	11	288
10	51	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM III	13	325
11	35	Laki-laki	LNH tipe sel mantel	STADIUM III	15	417
12	36	Perempuan	LNH tipe sel kecil	STADIUM III	13	262
13	57	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM IV	25	480
14	40	Perempuan	LNH tipe sel besar	STADIUM IV	33	529
15	43	Perempuan	LNH tipe sel besar	STADIUM I	18	378
16	76	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM III	15	426
17	64	Laki-laki	LNH tipe sel mantel	STADIUM III	14	342
18	52	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM IV	14	304
19	51	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM IV	11	323
20	37	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM IV	15	368
21	61	Laki-laki	LNH tipe sel mantel	STADIUM III	0	225
22	67	Perempuan	LNH tipe sel besar	STADIUM II	5	286
23	55	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM II	11	322
24	70	Perempuan	LNH tipe burkit	STADIUM III	30	480
25	67	Laki-laki	LNH tipe sel besar	STADIUM III	15	325