

KARAKTERISTIK PASIEN LIMFOMA MALIGNA DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAH DENPASAR BALI TAHUN 2018

I Kadek Prapta Adhi Wibawa¹, Ni Putu Ekawati²

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

²Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

e-mail: praptawibawa@gmail.com

ABSTRAK

Limfoma maligna merupakan keganasan yang menyerang sel-sel pada jaringan limfoid, ditemukan terutama di kelenjar getah bening dengan memiliki kemampuan untuk meluas ke jaringan seluruh tubuh lainnya. Kelenjar getah bening berfungsi sebagai pertahanan dengan bereaksi terhadap antigen asing, setiap perubahannya mencerminkan gangguan lokal dan sistemik. Seorang penderita limfoma sebagian besar ditemukan dalam stadium lanjut sehingga sulit dalam penyembuhannya dan banyak mengalami komplikasi. Metode yang diterapkan dalam penelitian ini adalah deskriptif *cross-sectional*. Kriteria inklusi dan juga eksklusi menjadi acuan dalam penentuan sampel. Data diolah dengan program SPSS guna memperoleh karakteristik dari penyakit limfoma maligna berdasarkan umur, jenis kelamin, tipe histopatologi, dan lokasi tumor. Hasil penelitian mengungkapkan bahwa penderita limfoma maligna di RSUP Sanglah pada tahun 2018 sebanyak 71 pasien dan terbanyak pada usia diantara 61-70 tahun sebesar 21,1%, dengan jenis kelamin laki-laki terhitung lebih dari setengah (64,8%). Secara umum penyakit ini memiliki tipe histopatologi berupa limfoma non-Hodgkin dengan persentase 95,8%. Selain itu, mayoritas penderita penyakit ini mengalami tumor ekstranodal dengan persentase 73,2%. Temuan ini bermanfaat karena dapat memberikan data dasar mengenai gambaran karakteristik dari limfoma maligna. Perlu dilakukan penelitian analitik lebih lanjut guna mengetahui hubungan dari berbagai variabel tersebut.

Kata kunci : Limfoma Maligna, Histopatologi.

ABSTRACT

Malignant lymphoma is malignancy that attacks lymphocytes in lymphoid tissues, especially at lymph nodes with ability spread to other body tissues. Lymph nodes act in defense by reacting to foreign antigens, each change reflecting local or systemic disorders. Patients with lymphoma are mostly found at an advanced stage making it complicated to cure and many complications. This study was conducted with a cross-sectional descriptive method. Inclusion and also exclusion criteria become a reference in determining the sample. Data processed with SPSS program to obtain characteristics of malignant lymphoma patients based on age, sex, histopathological type, and tumor location. The results present that malignant lymphoma sufferers at Sanglah Hospital in 2018 as much as 71 patients and were most in the group with an age range of 61-70 years by 21.1%, with male sex (64.8%) dominated. Most malignant lymphoma patients have a histopathological type of non-Hodgkin's lymphoma with percentage of 95.8%. In addition, most of the malignant lymphoma patients experience extranodal tumors with a percentage of 73.2%. This output is useful because it can provide basic data about characteristics of malignant lymphoma patients. Further analytic study is required to find the relationship among these various variables.

Keywords : Malignant Lymphoma, Histopathology.

1. PENDAHULUAN

Limfoma maligna adalah keganasan pada sistem limfatik. Sistem limfatik sangat penting untuk pertahanan tubuh terutama melawan patogen asing yang invasi ke dalam sirkulasi. Prognosis dari penyakit ini sangat buruk dan sering lambat didiagnosis sehingga mudah untuk terjadi komplikasi. Penatalaksanaan kasus limfoma maligna khususnya di Indonesia belum dilakukan dengan optimal, kondisi ini terjadi karena kemampuan untuk mendiagnosis

limfoma secara lebih spesifik masih sulit dilakukan akibat ketidaktersediaan sarana penunjang pemeriksaan yang lebih canggih. Data mengenai kasus limfoma maligna belum dikelola secara optimal sehingga sebagian besar rumah sakit tidak memiliki data terkait kasus ini.

Sistem limfatik mempunyai tiga komponen utama yaitu saluran limfe, nodus limfa dan organ limfoid lainnya. Cairan limfe mengalir pada sistem limfatik memiliki komposisi menyerupai plasma darah karena mengandung sel darah putih, bakteri yang ikut terangkut dan zat-zat sisa

yang terserap ke saluran limfatik.¹ Namun akibat beberapa faktor seperti pola hidup tidak sehat, faktor genetik dan adanya suatu infeksi tertentu dapat menyebabkan terjadinya penyakit limfoma ini.² Penentuan diagnosis secara dini sangat penting dalam menetapkan pengobatan dan menentukan prognosinya.³ Limfoma maligna secara primer digolongkan menjadi dua jenis yakni limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin. Kedua jenis limfoma ini berbeda cara pengobatannya sehingga upaya membedakannya menjadi sangat penting.⁴ Data di seluruh dunia, limfoma maligna terdata sebanyak 3,37% dari keseluruhan kasus keganasan dengan insiden penyakit yang meningkat dengan persentase rata-rata 3-4% pada 4 dekade terakhir, laki-laki yang terkena limfoma non-Hodgkin sekitar 6% dan perempuan 4,1%, limfoma Hodgkin terjadi 1,1% pada laki-laki dan 0,7% ditemukan pada perempuan.⁵ Ditinjau data dari Amerika Serikat diketahui limfoma Hodgkin prevalensinya sebesar 8,2% sedangkan untuk prevalensi limfoma non-Hodgkin lebih dari setengah 62,4%⁶.

Di Indonesia, berdasarkan data dari Kemenkes RI tahun 2013, kejadian limfoma sekitar 0,06% dengan perkiraan 14.905 pasien, sedangkan estimasi insidensi limfoma terhadap anak pada tahun 2005-2007 adalah 0,75 per 100.000 penduduk.⁷ Dibandingkan dengan penyakit kanker lainnya di Indonesia, limfoma maligna berada pada urutan keenam kanker tersering. Sebagian besar penderita limfoma ditemukan dalam stadium lanjut sehingga banyak mengalami komplikasi dan sulit disembuhkan.⁸ Mengetahui banyaknya insiden penyakit ini di RSUP Sanglah dan masih perlunya data penelitian mengenai kasus ini, maka peneliti tertarik untuk mengangkat topik mengenai karakteristik pasien limfoma maligna tersebut.

2. BAHAN DAN METODE

Penelitian deskriptif ini dengan metode potong lintang (*cross-sectional*) dan menggunakan pendekatan retrospektif guna mendapatkan karakteristik kasus limfoma maligna. Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Sanglah Denpasar dari Februari 2019 sampai dengan September 2019 khususnya di bagian Patologi Anatomi. Peneliti menggunakan data sekunder dalam bentuk catatan hasil pemeriksaan patologi anatomi yang mencakup *haematoxylin eosin rutin* dan data imunohistokimia yang diperiksa ke Patologi Anatomi FK UI yang sesuai variabel. Seluruh pasien limfoma maligna di rumah sakit menjadi populasi target sedangkan populasi terjangkau mencakup pasien yang teregister di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2018. Pengumpulan sampel dilakukan secara tidak acak (*non probability sampling*) dengan menggunakan teknik *total sampling*. Sampel diambil pada populasi terjangkau berdasarkan kriteria inklusi maupun kriteria eksklusi yang sudah ditentukan. Kriteria inklusi mencakup pasien yang didiagnosis limfoma maligna dan terdata pada catatan hasil pemeriksaan patologi anatomi di Instalasi Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar tahun 2018

yang memiliki data sesuai variabel. Kriteria eksklusi adalah data yang berupa catatan hasil pemeriksaan patologi anatomi yang kurang lengkap ataupun tidak sesuai variabel.

Setelah data terkumpul kemudian akan dianalisis secara univariat menggunakan program SPSS selanjutnya disusun dalam bentuk tabel berdasarkan usia, jenis kelamin, tipe histopatologi, dan lokasi tumor. Penelitian sudah mendapat izin kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian (KEP) FK Unud dengan nomor surat yakni 242/UN14.2.2.VII.14/LP/2019.

3. HASIL

Sesuai dengan hasil penelitian dari 71 sampel diketahui bahwa usia ≤ 20 tahun merupakan usia termuda yang ditemukan sebanyak 3 orang (4,2%). Rentangan usia 21-30 tahun sebanyak 2 orang (2,8%). Tercatat 9 orang (12,7%) pada rentangan usia 3-40 tahun. Rentangan usia 4-50 tahun terhitung sejumlah 14 orang (19,7%), hasil yang sama juga diperoleh rentangan usia 51-60 tahun. Sampel terbanyak pada rentangan usia 61-70 dengan proporsi 21,1% atau sejumlah 15 orang. Terdapat 10 orang (14,1%) yang termasuk rentangan usia 71-80 tahun dan usia > 80 tahun tercatat sejumlah 4 orang (5,6%).

Tabel 1. Distribusi berdasarkan karakteristik usia

Usia	Frekuensi	Persentase
≤ 20 tahun	3	4,2
21-30 tahun	2	2,8
31-40 tahun	9	12,7
41-50 tahun	14	19,7
51-60 tahun	14	19,7
61-70 tahun	15	21,1
71-80 tahun	10	14,1
> 80 tahun	4	5,6
Total	71	100

Berdasarkan variabel jenis kelamin didapatkan bahwa laki-laki memiliki jumlah sampel terbanyak yakni sebanyak 46 orang (64,8%). Sedangkan pada perempuan didapatkan sampel sebanyak 25 orang (35,2%). Berikut adalah hasil distribusi terkait jenis kelamin.

Tabel 2. Distribusi berdasarkan karakteristik jenis kelamin

Jenis kelamin	Frekuensi	Persentase
Laki-laki	46	64,8
Perempuan	25	35,2
Total	71	100

Penelitian yang dilakukan terhadap 71 sampel memperoleh hasil bahwa tipe histopatologi limfoma non-Hodgkin ditemukan sejumlah 68 orang (95,8%). Sedangkan untuk kasus limfoma Hodgkin ditemukan sejumlah 3 orang (4,2%). Pada kasus limfoma non-Hodgkin dikelompokkan kedalam dua jenis yaitu *Mature B-cell neoplasms* dengan jumlah 62 orang (87,3%) dan *Mature T-cell and NK-cell neoplasms* sejumlah 6 orang (8,5%). Pada limfoma Hodgkin terutama pada kelompok *Classical Hodgkin lymphoma* yang

terdiri dari *Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma* sejumlah 1 orang (1,4%), *Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma* tercatat sejumlah 1 orang (1,4%), dan *Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma* juga sejumlah 1 orang (1,4%). Pada limfoma non-Hodgkin kelompok *Mature B-cell neoplasms* terdiri dari *Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)* sejumlah 2 orang (2,8%), *Nodal marginal zone lymphoma* dengan jumlah 1 orang (1,4%), *Follicular lymphoma* sejumlah 9 orang (12,7%), *Mantle cell lymphoma* sejumlah 3 orang (4,2%), *Diffuse large-B cell lymphoma (DLBCL)NOS* sejumlah 42 orang

(59,2%), *Burkitt lymphoma* tercatat sejumlah 3 orang (4,2%), dan *B-cell lymphoma unclassifiable* dengan jumlah 2 orang (2,8%). Sedangkan limfoma non-Hodgkin kelompok *Mature T-cell and NK-cell neoplasms* terdiri dari *Extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type* yang tercatat sejumlah 4 orang (5,6%), *Peripheral T-cell lymphoma NOS* ditemukan sejumlah 1 orang (1,4%), dan *Angioimmunoblastic T-cell lymphoma* sejumlah 1 orang (1,4%). Distribusi pasien berdasarkan karakteristik tipe histopatologi dan imunohistokimia disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi berdasarkan karakteristik tipe histopatologi

Tipe Histopatologi berdasarkan Klasifikasi Limfoma dari WHO Tahun 2008	Frekuensi (n=71)	Persentase (%)
<i>Limfoma Non Hodgkin</i>	68	95,8
<i>Mature B-cell neoplasms</i>	62	87,3
<i>Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)</i>	2	2,8
<i>Nodal marginal zone lymphoma</i>	1	1,4
<i>Follicular lymphoma</i>	9	12,7
<i>Mantle cell lymphoma</i>	3	4,2
<i>Diffuse large-B cell lymphoma (DLBCL)NOS</i>	42	59,2
<i>Burkitt lymphoma</i>	3	4,2
<i>B-cell lymphoma unclassifiable</i>	2	2,8
<i>Mature T-cell and NK-cell neoplasms</i>	6	8,5
<i>Extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type</i>	4	5,6
<i>Peripheral T-cell lymphoma NOS</i>	1	1,4
<i>Angioimmunoblastic T-cell lymphoma</i>	1	1,4
<i>Limfoma Hodgkin</i>	3	4,2
<i>Classical Hodgkin lymphoma</i>	3	4,2
<i>Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma</i>	1	1,4
<i>Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma</i>	1	1,4
<i>Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma</i>	1	1,4

Dari data hasil pemeriksaan fisik yang tercatat, tempat terjadinya limfoma secara keseluruhan dikelompokkan kedalam dua lokasi yaitu tumor nodal yakni tumor yang terjadi pada nodus limfa dan tumor extranodal yang merupakan tumor yang terbentuk di luar nodus limfa. Ditinjau dari total 71 orang yang terdata, didapatkan hasil bahwa lokasi tumor nodal tercatat sejumlah 19 orang (26,8%) sedangkan untuk lokasi tumor extranodal tercatat sejumlah 52 orang (73,2%). Pada tumor nodal terdistribusi ke beberapa regio nodus limfa yang terdapat pada tubuh yaitu tumor yang terjadi pada nodus limfa aksila tercatat sejumlah 3 orang (4,2%), pada nodus limfa inguinal terjadi sebanyak 5 orang (7%), pada nodus limfa colli terjadi pada 10 orang (14,1%), dan kejadian tumor pada nodus limfa mesenterium ditemukan sejumlah 1 orang (1,4%). Dilihat dari kejadian tumor extranodal yang terdata, didapatkan

kejadian tumor pada cavum nasi sejumlah 8 orang (11,3%), tumor tonsil tercatat sejumlah 9 orang (12,7%), tumor nasofaring tercatat sejumlah 5 orang (7,0%), tumor colli kejadiannya tercatat sejumlah 7 orang (9,9%), dan tumor abdomen tercatat sejumlah 4 orang (5,6%). Untuk kejadian dari tumor orofaring, tumor hipofaring, tumor laring, tumor parotis, tumor lakrimal, tumor retrobulbar, tumor mata, tumor intraparenkim parietal, tumor kulit kepala, tumor paru, tumor kolon, tumor femur, dan tumor kruris itu angka kejadiannya masing-masing tercatat sejumlah 1 orang (1,4%). Sedangkan untuk tumor maksila, tumor submandibula, dan tumor tiroid masing-masing tercatat sejumlah 2 orang (2,8%). Distribusi pasien limfoma maligna berdasarkan karakteristik lokasi tumor ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Distribusi berdasarkan karakteristik lokasi tumor

Lokasi Tumor	Frekuensi (n=71)	Persentase (%)
Nodal	19	26,8
Nodus limfa aksila	3	4,2
Nodus limfa inguinal	5	7,0
Nodus limfa colli	10	14,1
Nodus limfa mesenterium	1	1,4
Extranodal	52	73,2
Tumor cavum nasi	8	11,3
Tumor tonsil	9	12,7
Tumor nasofaring	5	7,0
Tumor orofaring	1	1,4
Tumor hipofaring	1	1,4
Tumor laring	1	1,4
Tumor maksila	2	2,8
Tumor submandibula	2	2,8
Tumor parotis	1	1,4
Tumor tiroid	2	2,8
Tumor colli	7	9,9
Tumor lakrimal	1	1,4
Tumor retrobulbar	1	1,4
Tumor mata	1	1,4
Tumor intraparenkim parietal	1	1,4
Tumor kulit kepala	1	1,4
Tumor paru	1	1,4
Tumor abdomen	4	5,6
Tumor kolon	1	1,4
Tumor femur	1	1,4
Tumor kruris	1	1,4

4. PEMBAHASAN

Berdasarkan dari karakteristik usia didapatkan hasil bahwa rentangan usia 61-70 tahun merupakan jumlah sampel terbanyak yaitu 15 orang (21,1%) sedangkan rentangan usia dengan frekuensi terkecil adalah 21-30 tahun yaitu sejumlah 2 orang (2,8%). Rentangan usia ≤ 20 tahun

didapatkan sejumlah 3 orang (4,2%). Hasil studi ini mempunyai kesesuaian dengan penelitian sebelumnya. Rentangan usia tertinggi dari studi ini memiliki sedikit perbedaan dengan studi pada RSUP Sanglah tahun 2015, disebutkan bahwa usia yang terbanyak menderita limfoma maligna yakni dari rentangan usia 41-50 tahun dengan presentase sebesar 34% sedangkan rentang usia dengan

frekuensi terkecil adalah dibawah 10 tahun dengan presentase 2%.⁹ Berdasarkan penelitian Parkin dkk. terkait *Global Cancer Statistics* yang dilakukannya didapatkan hasil bahwa kejadian limfoma terjadi lebih dominan pada umur di atas 55 tahun.¹⁰ Selain itu, berdasarkan penelitian dari Reksodiputro dkk. diketahui bahwa penderita limfoma maligna dengan umur kurang dari 20 tahun mempunyai presentase sebanyak 3,7%, kemudian pasien dengan rentang 20-60 tahun mempunyai presentase paling banyak yaitu 71,7% dan rentang usia diatas 60 tahun mempunyai presentase sebanyak 24,5%.⁸

Terkait jenis kelamin diketahui laki-laki yang terbanyak menderita limfoma maligna dengan jumlah frekuensi 46 orang (64,8%) sedangkan perempuan dengan jumlah frekuensi 25 orang (35,2%). Penelitian ini juga selaras dengan penelitian terkait karakteristik limfoma maligna yang dilaksanakan di RSUP Sanglah tahun 2015 dengan hasil yakni jenis kelamin yang terbanyak menderita limfoma maligna yaitu laki-laki yang persentasenya 54 % sedangkan perempuan persentasenya 46 %.⁹ Selain itu, hasil dari studi ini juga sejalan dengan kajian yang dilaksanakan di luar negeri terkait prevalensi limfoma Hodgkin di dunia secara keseluruhan yang menyebutkan bahwa laki-laki lebih dominan menderita limfoma Hodgkin daripada perempuan.¹⁰ Penelitian di Korea terkait insiden, prevalensi dan *survival rate* dari kasus keganasan hematologi dari tahun 1999 sampai 2008 juga mendapatkan hasil yang sejalan terhadap penelitian ini yaitu limfoma non-Hodgkin lebih dominan pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan sex ratio sebesar 1.42.¹¹

Selain itu, didapatkan bahwa terkait tipe histopatologi menunjukkan limfoma non-Hodgkin merupakan tipe histopatologi terbanyak dengan jumlah frekuensi 68 orang (95,8%) sedangkan limfoma Hodgkin tercatat dengan jumlah frekuensi 3 orang (4,2%). Untuk tipe limfoma non-Hodgkin dengan jumlah frekuensinya terbanyak adalah *Diffuse large-B cell lymphoma (DLBCL) NOS* yaitu sebanyak 42 orang (59,2%). Hasil penelitian ini memiliki kesesuaian dengan studi yang sudah dilakukan sebelumnya yaitu penelitian terkait karakteristik limfoma maligna di RSUP Sanglah tahun 2015 dengan hasil yakni 86% dari keseluruhan pasien limfoma tergolong limfoma non-Hodgkin sedangkan sisanya sebesar 14% merupakan pasien yang tergolong limfoma Hodgkin. Tipe limfoma non-Hodgkin dengan frekuensi terbanyak dari penelitian tersebut adalah *Diffuse large-B cell lymphoma (DLBCL) NOS*.⁹ Selain itu, studi ini juga selaras jika dibandingkan dengan kajian luar negeri yang diprakarsai oleh *International Lymphoma Epidemiology Consortium* dengan mengumpulkan data pasien dari tahun 2001 sampai 2003 sebanyak 71.762 data, dari hasil penelitiannya tersebut didapatkan pasien yang menderita limfoma non-Hodgkin yakni sebanyak 87,8%, pasien yang menderita limfoma Hodgkin persentasenya sebesar 8,5% sedangkan sisanya sebesar 3,7% tidak terklasifikasikan.¹²

Pada penelitian ini, diperoleh informasi terkait lokasi terjadinya tumor akibat dari limfoma maligna yang diderita pasien. Tumor nodal yaitu tumor yang terjadi pada nodus limfa tercatat sebanyak 19 sampel (26,8%) sedangkan tumor extranodal merupakan lokasi tumor yang ditemukan dengan frekuensi terbanyak dan tercatat sejumlah 52 sampel (73,2%). Tumor nodus limfa colli/leher merupakan tumor nodal yang memiliki frekuensi terbanyak dengan jumlah sebanyak 10 sampel (14,1%). Pada tumor extranodal, tonsil merupakan lokasi tersering terjadinya tumor ditemukan sejumlah 9 orang (12,7%). Penelitian ini memiliki kesesuaian dengan penelitian sebelumnya terkait karakteristik limfoma maligna di RSUP Sanglah tahun 2015 dengan hasil bahwa leher merupakan lokasi terjadinya tumor paling banyak baik pada limfoma Hodgkin maupun limfoma non-Hodgkin sedangkan terkait tumor extranodal tidak dijelaskan dalam penelitian ini.⁹ Selain itu, berdasarkan penelitian dari Reksodiputro dkk. didapatkan bahwa leher merupakan lokasi terjadinya tumor tersering dengan presentase 54,1%, kemudian disusul lokasi tumor pada inguinal dan abdomen.⁸

5. SIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian pasien limfoma maligna di RSUP Sanglah tahun 2018 didapatkan bahwa kelompok usia dengan rentang 61-70 tahun memiliki frekuensi terbanyak, sebagian besar memiliki karakteristik berjenis kelamin laki-laki, tipe histopatologi yang paling dominan ditemukan adalah limfoma non-Hodgkin dengan *Diffuse large-B cell lymphoma (DLBCL) NOS* merupakan jenis yang terbanyak, sebagian besar memiliki karakteristik lokasi tumor yang extranodal dengan tumor tonsil sebagai tumor extranodal yang paling banyak ditemukan.

Penting untuk melakukan penelitian analitik lebih lanjut guna mengetahui keterkaitan antara variabel-variabel secara lebih spesifik. Penambahan variabel pada penelitian selanjutnya terkait pekerjaan pasien, etnis, alamat, serta gaya hidup juga penting untuk dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Netter, Frank, H. Atlas of human anatomy. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011.h.26-31.
2. Sumantri, R. Penyakit hodgkin. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid 2 edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing; 2009.h.401-408.
3. Kumar, V., Abbas, A.K. Buku Ajar Patologi Robbins. Singapura: Elsevier Saunders; 2015.h.57-75.
4. Hoffbrand, A. Hodgkin lymphoma. Essential Haematology. Edisi ke-6. West Sussex: Wiley; 2013. h.246-52.
5. Setyowati, H.G., Sadhana, U., Kusuma, M.D., Puspasari, D. "Ekspresi Latent Membran Protein-1 (LMP-1) Epstein Barr Virus (EBV) pada Limfoma

- Maligna”. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 2017; 2 (3):185-190.
6. Longo, D.L., Kesper, D.L., Fauci, A.S. *Malignancies of lymphoid cells*. USA: Mc Graw Hill;2012.h.395-397.
 7. Infodatin. *Data dan kondisi penyakit limfoma di Indonesia*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. ISSN.2015;2445-8.
 8. Reksodiputro, A.H. “Multicentre Epidemiology and Survival Study of B Cell Non Hodgkin Lymphoma Patients In Indonesia”. *J Blood Disord Transfus* [Internet]. 2015;6(2):2–6.
 9. Paramartha, I.K., Rena, R.A. “Karakteristik pasien limfoma maligna di RSUP Sanglah tahun 2015”. *E-Jurnal Medika*, 2017; 6 (2):3-8.
 10. Parkin, D.M., Pisani,P., Ferlay, J. *Global cancer statistics*. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2011;61(2):69–90.
 11. Park, H.J., Park, E.H., Jung, K.W., dkk. “Statistics of hematologic malignancies in Korea: incidence, prevalence and survival rates from 1999 to 2008”. *Korean J Hematol*, 2012;47 (1):28-38.
 12. Morton, L.M., Turner, J.J., Cerhan, J.R., Linet, M.S., Treseler, P.A., Clarke, C.A., dkk. *Proposed classification of lymphoid neoplasma for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) Blood*, 2007;110 (2):695-708.