

**HUBUNGAN ANTARA NEKROSIS, NEOVASKULARISASI, DAN  
REAKSI LIMFOSIT PADA BERBAGAI TIPE HISTOPATOLOGI  
KANKER SERVIKS**

**SKRIPSI**



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:

**QURRATU KASTURI JML**

**1908260176**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS**

**MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**MEDAN 2022**

**HUBUNGAN ANTARA NEKROSIS, NEOVASKULARISASI, DAN  
REAKSI LIMFOSIT PADA BERBAGAI TIPE HISTOPATOLOGI  
KANKER SERVIKS**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan  
Sarjana Kedokteran**



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:

**QURRATU KASTURI JML**

**1908260176**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS**

**MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**MEDAN 2022**

## LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Bila mencapai sasarannya maka institusi ini akan mendapat nomor dan tanggapan

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**

UMSU Terakreditasi A Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 89/SK/BAN-PT/Akred/PT/II/2019  
Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488

<http://fk.umsu.ac.id> [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id) [umsumedan](https://www.facebook.com/umsumedan) [umsumedan](https://www.instagram.com/umsumedan) [umsumedan](https://www.youtube.com/umsumedan) [umsumedan](https://www.tiktok.com/umsumedan)



### LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : Qurratu Kasturi Jml  
NPM : 1908260176  
Prodi / Bagian : Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : Hubungan antara Nekrosis, Neovaskularisasi, dan Reaksi Limfosit Pada Berbagai Tipe Histopatologi Kanker Serviks

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan, 29 Desember 2022

Pembimbing

  
**UMSU**  
Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA), Sp.PA  
NIDN:0115077401

Unggul | Cerdas | Terpercaya

### **HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini merupakan hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Qurratu Kasturi Jml

NPM : 1908260176

Judul Skripsi : Hubungan Antara Nekrosis, Neovaskularisasi, dan Reaksi  
Limfosit pada Berbagai Tipe Histopatologi Kanker Serviks

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 30 Desember 2022

Qurratu Kasturi Jml

## HALAMAN PENGESAHAN



**UMSU**  
Cerdas | Terpercaya

# MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA FAKULTAS KEDOKTERAN

UMSU Terakreditasi A Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 89/SK/BAN-PT/Akred/PT/III/2010

Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488

<http://fk.umsu.ac.id>

[fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)

[umsu.ac.id](#)

[umsu.ac.id](#)

[umsu.ac.id](#)

[umsu.ac.id](#)



## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Qurratu Kasturi Jml

NPM : 1908260176

Judul : Hubungan antara Nekrosis, Neovaskularisasi, dan Reaksi  
Limfosit Pada Berbagai Tipe Histopatologi Kanker Serviks

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar, sarjana kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA), Sp.PA)

Penguji 1

(dr. Siti Mirhalina, Sp.PA)

Penguji 2

(dr. Fani Ade Irma,  
M.ked(Clinpath), Sp.PK)

Mengetahui,

Dekan FK UMSU

(dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL (K))  
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter  
FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)  
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 16 Januari 2023

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah *Subhanahu Wata'ala* karena berkat rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Serta Sholawat dan salam kepada Nabi Muhammad saw. Terakhir, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter FK UMSU.
3. dr. Endy Utama, Sp.KFR dan dr. Sharlini, M.Biomed selaku dosen pembimbing akademik penulis selama menjalani studi di FK UMSU.
4. Dr.dr.Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked. (PA), Sp.PA, selaku Ketua Divisi Kemahasiswaan sekaligus dosen pembimbing yang telah membimbing penulis dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi.
5. dr. Siti Mirhalina, Sp.PA selaku dosen penguji I dan dr. Fani Ade Irma, M.ked (*Clinpath*), Sp.PK selaku dosen penguji II atas bimbingan dan arahan untuk penulis agar penulisan skripsi lebih baik.
6. Seluruh staff dosen Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah memberikan ilmu dan pengetahuan bagi penulis.
7. Seluruh staff RSU. Vina Estetika atas bantuan dan semangat kepada penulis selama proses penelitian berlangsung.
8. Ayahanda Jamil Mirsad kesayangan dan cinta pertamanya penulis, atas doa, restu, dukungan, nasihat, kasih sayang yang tulus, dan segala bantuan yang telah diberikan kepada penulis.
9. Bidariku, Ibunda Almh. Misnah atas doa, semangat, kasih sayang dan cinta yang hangat, serta nasihat yang telah diberikan kepada penulis.

10. Keluarga besar, kakak tercinta; Widia Durkasi, Fauziah Sri Wahyuni, Yulina Rahmi, Suri Isaura dan abang tercinta; Ilman Yadi, Win Adi Putra, Yupri Iwan Pasa, serta keponakan lucu dan menggemaskan; Devara, Arkana, Syifa, April, Maryam, Sakha, dan Malik. Kesayangan; Irfan, Rama, dan Arga atas doa, cinta, sayang, dukungan, dan telah mewarnai hari-hari penulis dengan penuh rasa syukur dan bahagia.
11. Sahabat serasa keluarga Shelin cantika Maharani, Remuqita Putri Shella, dan Rara Khairania Mayfa atas semangat dan telah menemani penulis baik suka maupun duka.
12. Teman dekat Mirracle Suci Dara, Fifi Nur Fatihah, Yoan Hanni, indah Hadiyihdini, Sri Munawarah, Jihan Maghfirah, Annisa Aulia, Ria Wenny, Rizka Aulia, Indah Syaidatul, atas semangat dan dukungan kepada penulis.
13. Teman satu bimbingan skripsi Reyhan Khaira, Annisa Ambar, dan Raihana Putri Zefina atas semangat dan saling mendukung selama proses penelitian dan penyusunan skripsi.
14. Seluruh rekan-rekan sejawat FK UMSU angkatan 2019, dan adik-adik angkatan 2020 dan 2021 atas segala bantuan, semangat, dan kerja samanya
15. Semua orang-orang baik yang telah berjasa kepada penulis yang tidak dapat ditulis satu per satu.

Demikian skripsi ini dibuat, semoga kebaikan dari semua pihak menjadi amal ibadah dan mendapatkan balasan yg berlipat ganda dari sang pencipta Allah SWT. Penulis menyadari bahwa masih adanya kekurangan dalam skripsi ini, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan adanya kritik dan juga saran.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada penulis maupun pembaca, semoga kita selalu dalam lindungan Allah SWT. Aamiin Allahuma Aamiin.

Medan, 30 Desember 2022

Qurratu Kasturi Jml

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK  
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,  
saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Qurratu Kasturi Jml

NPM : 1908260176

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui memberikan kepada  
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas  
Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul:

**“Hubungan Antara Nekrosis, Neovaskularisasi, dan Reaksi Limfosit  
pada Berbagai Tipe Histopatologi Kanker Serviks”**

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif, Universitas Muhammadiyah  
Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/ formatkan, mengelola  
dalam bentuk pangkalan data (*Database*), merawat dan mempublikasikan tugas  
akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan  
sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada Tanggal : 30 Desember 2022

Yang menyatakan

Qurratu Kasturi Jml

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* 2012 kanker serviks menduduki urutan ke-8 secara global sebagai penyebab kematian. Kanker serviks merupakan tumor ganas yang tumbuh pada leher rahim, lebih dari 90% penyebabnya adalah HPV 16 dan 18. Berdasarkan temuan histopatologi, tipe kanker serviks dapat diklasifikasikan menjadi *squamous cell carcinoma* (SCC), *adenocarcinoma* (ADC), dan *adenosquamous carcinoma* (ASC). SCC merupakan tipe kanker serviks tersering dan memiliki prognosis yang lebih baik daripada ADC. Nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit merupakan salah satu faktor penentu prognosis. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks. **Metode:** Analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*, sampel penelitian ini adalah seluruh rekam medik dan slide histopatologi pasien terdiagnosa kanker serviks di RSUD Vina Estetika Medan tahun 2017-2022. **Hasil:** Berdasarkan data yang diperoleh dari RSUD Vina Estetika dari 40 sampel yang memenuhi syarat menjadi sampel penelitian sebesar 26 sampel, dan setelah dilakukan uji *Chi-square* dan *Fisher exact* didapatkan hasil masing-masing uji 0,014 ( $p\text{-value} < 0,05$ ) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara nekrosis dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks. Serta ditemukan hasil uji *Chi-square* 0,973 ( $p\text{-value} > 0,05$ ) yang bermakna tidak terdapat hubungan yang signifikan antara neovaskularisasi dengan berbagai tipe histopatologi kanker serviks. **Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara nekrosis dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks dan tidak ada hubungan yang signifikan antara neovaskularisasi pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks.

**Kata Kunci:** Nekrosis, Neovaskularisasi, Reaksi limfosit, Tipe histopatologi kanker serviks.

## **ABSTRACT**

**Background:** According to Global Cancer Observatory 2012, cervical cancer ranks as the 8<sup>th</sup> cause of death globally. Cervical cancer is a malignant tumor that grows in the cervix, which more than 90% of the causes are HPV 16 and 18. Based on histopathological findings, cervical cancer types are classified into squamous cell carcinoma (SCC), adenocarcinoma (ADC), and adenosquamous carcinoma (ASC). SCC is the most common type of cervical cancer and has a better prognosis than ADC. Necrosis, neovascularization, and lymphocytic reaction are considered as important prognostic factors. **Purpose:** This study aims to determine the relationship between necrosis, neovascularization, and lymphocyte reaction in various histopathological types of cervical cancer. **Methods:** Observational analysis using a cross-sectional approach, the sample for this study was all medical records and histopathological slides of patients diagnosed with cervical cancer at Vina Estetika Hospital Medan in 2017-2022. **Results:** Based on the data obtained from Vina Estetika General Hospital, 40 samples that met the requirements were 26 samples, and after the Chi-square and Fisher's exact tests were carried out, it was found to be 0.014 (p-value <0.05) which means that there is a significant relationship between necrosis and lymphocyte reaction in various types of cervical cancer histopathology. Also found the results of the Chi-square test 0.973 (p-value > 0.05) which means there is no significant relationship between neovascularization and various histopathological types of cervical cancer. **Conclusion:** There is a significant relationship between necrosis and lymphocyte reaction in various histopathological types of cervical cancer, however there is no significant relationship between neovascularization and various histopathological types of cervical cancer.

**Keywords:** Necrosis, Neovascularization, Lymphocyte reaction, Histopathological type of cervical cancer.

## DAFTAR ISI

<b>LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Bidang Penelitian .....	4
1.4.2 Bidang Pendidikan .....	4
1.4.3 Bagi Peneliti .....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1 Anatomi Organ Serviks .....	5
2.2 Histologi Organ Serviks .....	5
2.3 Morfologi dan Siklus Hidup Human Papillomavirus.....	7

2.4	Kanker Serviks .....	8
2.4.1	Definisi Kanker Serviks .....	8
2.4.2	Epidemiologi Kanker Serviks .....	9
2.4.3	Klasifikasi Kanker Serviks.....	9
2.4.4	Faktor Risiko Kanker Serviks .....	12
2.4.5	Patogenesis Kanker Serviks .....	13
2.4.6	Staging Kanker Serviks.....	14
2.4.7	Diagnosis Kanker Serviks .....	15
2.4.8	Tatalaksana Kanker Serviks .....	17
2.4.9	Komplikasi dan prognosis.....	19
2.4.10	Kematian Sel .....	20
2.4.11	Neovaskularisasi .....	22
2.4.12	Respon Imun terhadap Human Papillomavirus Virus.....	23
2.5	Kerangka Teori.....	25
2.6	Kerangka Konsep .....	26
2.7	Hipotesis .....	26
<b>BAB 3</b>	<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
3.1	Definisi Operasional.....	27
3.2	Jenis Penelitian .....	27
3.3	Waktu dan Tempat Penelitian .....	28
3.4	Populasi dan Sampel .....	28
3.4.1	Populasi .....	28
3.4.2	Sampel.....	28
3.5	Besar Sampel .....	29
3.6	Teknik Pengumpulan Data .....	29

3.7	Pengolahan dan Analisis Data.....	29
3.7.1	Pengolahan Data.....	29
3.7.2	Analisis Data.....	29
3.8	Alur Penelitian.....	30
<b>BAB 4</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>31</b>
4.1	Hasil Penelitian.....	31
4.1.1	Analisis Univariat.....	31
4.1.2	Analisis Bivariat.....	34
4.2	Pembahasan .....	36
4.3	Keterbatasan Penelitian .....	39
<b>BAB 5</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>40</b>
5.1	Kesimpulan.....	40
5.2	Saran.....	41
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>42</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>47</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi organ serviks .....	5
Gambar 2.2 Histologi organ serviks .....	6
Gambar 2.3 Morfologi <i>Human papillomavirus</i> (HPV).....	7
Gambar 2.4 Efek HPV pada serviks .....	8
Gambar 2.5 <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i> (CIN) .....	10
Gambar 2.6 <i>Squamous Cell Carcinoma</i> (SCC) .....	11
Gambar 2.7 <i>Adenocarcinoma pada Serviks</i> .....	11
Gambar 2.8 <i>Adenosquamous Carcinoma pada Serviks</i> .....	12
Gambar 2.9 Patogenesis kanker serviks akibat HPV .....	13
Gambar 2.10 Gambar spektrum <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i> (CIN) .....	14
Gambar 2.11 Proses terjadinya nekrosis .....	21
Gambar 2.12 Hubungan angiogenesis dengan metastasis.....	23

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi <i>World Health Organization</i> (WHO) 2014.....	10
Tabel 2.2 Staging kanker serviks berdasarkan FIGO 2014.....	15
Tabel 3.1 Definisi operasional .....	27
Tabel 4.1 Distribusi Pasien Berdasarkan Usia .....	31
Tabel 4.2 Distribusi Pasien Berdasarkan Pekerjaan.....	32
Tabel 4.3 Distribusi Pasien Berdasarkan Pekerjaan.....	32
Tabel 4.4 Distribusi Gambaran Histopatologi Kanker Serviks.....	32
Tabel 4.5 Distribusi Gambaran Histopatologi Nekrosis .....	33
Tabel 4.6 Distribusi Gambaran Histopatologi Neovaskularisasi .....	33
Tabel 4.7 Distribusi Gambaran Histopatologi Reaksi Limfosit.....	33
Tabel 4.8 Hubungan Nekrosis dengan Tipe Histopatologi Kanker Serviks .....	34
Tabel 4.9 Hubungan Neovaskularisasi dengan Histopatologi Kanker Serviks.....	35
Tabel 4.10 Hubungan Reaksi Limfosit dengan Histopatologi Kanker Serviks ....	35

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Lembar <i>Informed Consent</i> .....	47
Lampiran 2 <i>Ethical Cleareance</i> .....	48
Lampiran 3 Surat Izin Penelitian.....	49
Lampiran 4 Data Induk Penellitian .....	50
Lampiran 5 Master Data.....	51
Lampiran 6 Data Statistik SPSS.....	52
Lampiran 7 Dokumentasi.....	55
Lampiran 8 Riwayat Hidup Penulis .....	56

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) 2012, secara global kanker serviks berada di urutan ke-7 dalam segi angka kejadian dan ke-8 sebagai penyebab kematian dengan menyumbangkan 3,2% mortalitas.<sup>1</sup> Di Indonesia kanker serviks menduduki urutan kedua setelah kanker payudara dengan insiden sebesar 23,4 per 100 ribu penduduk dengan angka kematian sebesar 13,9 per 100 ribu penduduk. Diperkirakan pada tahun 2030, kematian akibat kanker serviks akan terus meningkat dengan estimasi lebih dari 13,1 juta.<sup>2-3</sup> Kasus kanker serviks di RSUP Haji Adam Malik Medan, jumlah penderita kanker serviks yang dirawat inap pada tahun 2016 sebanyak 197 orang dan paling banyak ditemukan pada rentan usia 41–52 tahun yaitu sebanyak 87 orang (44,2%).<sup>4</sup>

Perjalanan penyakit karsinoma serviks merupakan salah satu model karsinogenesis yang melalui tahapan atau multistep, dimulai dari karsinogenesis awal sampai terjadinya perubahan morfologi hingga menjadi kanker invasif. Protein E6 dan E7 berperan penting dalam karsinogenesis, dimana dapat menghalangi kerja dari protein supressor tumor p53 dan pRb sehingga sel menjadi imortal dan pembelahan sel menjadi tidak terkendali.<sup>5</sup> Studi epidemiologi menunjukkan lebih dari 90% kanker serviks dihubungkan dengan jenis *Human Papiloma Virus* (HPV). Dimana lebih dari 130 jenis HPV yang diketahui HPV 16 dan 18 adalah HPV yang paling sering ditemukan pada kanker serviks invasif. Studi prevalensi HPV berbasis populasi menunjukkan bahwa prevalensi HPV 16 dan 18 lebih rentan terjadi pada periode dewasa muda atau usia dibawah 25 tahun.<sup>6</sup>

Berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) 2014 kanker serviks dapat diklasifikasikan berdasarkan temuan histopatologi menjadi *squamous cell tumors and precursor*, *glandular tumours and precursor*, dan *adenosquamous carcionoma*.<sup>7</sup> Dimana *squamous cell carcinoma* (SCC)

merupakan jenis kanker serviks tersering namun *adenocarcinoma* (ADC) memiliki prognostik yang lebih buruk, hal ini dikarenakan metastasis ADC lebih progresif sampai ke ovarium dan memiliki tingkat kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan SCC dan *adenosquamous carcinoma*.<sup>8</sup> Dikarenakan kanker serviks menyebabkan perubahan sel ke arah keganasan, tubuh akan menstimulasi sistem imun sebagai sistem pertahanan tubuh. Limfosit merupakan salah satu sistem imun yang berperan dalam *immunosurveillance* terhadap sel kanker. Maka dengan adanya aktivasi sistem imun prognosis pada pasien akan lebih baik, hal ini memberi kesan bahwa dengan adanya infiltrasi limfosit dapat menghambat progresi tumor atau berkembangnya daerah keganasan.<sup>9</sup>

Di sisi lain, kanker serviks dapat menyebabkan kematian sel seperti nekrosis.<sup>10</sup> Semakin luas lesi nekrosis pada jaringan, maka semakin buruk prognosis pada pasien. Nekrosis pada kanker serviks terjadi karena adanya perubahan morfologi akibat kerja degradatif progresif enzim yang mengindikasikan kematian sel. *Tumor Necrosis Factor* (TNF) pada awalnya digambarkan sebagai faktor yang menyebabkan hemoragik nekrosis tumor. Nekrosis juga dapat diakibatkan oleh hipoksia jaringan yang nantinya akan memicu *Hypoxia- Inducible Factor-1* (HIF-1).<sup>11</sup> HIF-1 berperan untuk mengendalikan transkripsi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang kemudian akan memicu pembentukan neovaskularisasi.<sup>11-12</sup>

Neovaskularisasi memiliki efek ganda pada perjalanan kanker serviks, diantaranya akan merangsang pertumbuhan sel tumor disekitarnya dengan mengeluarkan berbagai polipeptida.<sup>12</sup> *Tumor-associated macrophages* (TAM) juga dapat meningkatkan angiogenesis dengan menginduksi mediator pro-inflamasi seperti IL-1 dan IL-6 yang akan meningkatkan produksi faktor pro-angiogenik. Semakin banyak sel tumor yang mengalami dediferensiasi dan membentuk angiogenesis akan semakin besar kemampuan sel tumor untuk berkembang dan bermetastasis. Hal ini dapat memperburuk prognosis pada pasien.<sup>13</sup>

Berdasarkan uraian diatas, diketahui bahwa dengan adanya reaksi limfosit prognostik pada pasien akan lebih baik dan dengan adanya nekrosis yang luas dan kemampuan untuk bermetastasis dapat memperburuk prognostik pada pasien. ADC memiliki prognostik yang lebih buruk dibandingkan dengan jenis kanker serviks lainnya. Hal inilah membuat peneliti tertarik untuk mengetahui lebih lanjut adakah hubungan nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks dengan melihat temuan nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada sediaan gambaran histopatologi kanker serviks.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas dapat disimpulkan bahwa permasalahan penelitian ini adalah adakah hubungan antara nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan antara nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui angka kejadian kanker serviks dan tipe kanker serviks tersering di RS Vina Estetika selama lima tahun (2017-2022).
2. Mengetahui profil (Usia, status, pekerjaan, dan riwayat penyakit terdahulu) penderita kanker serviks di RS Vina Estetika tahun 2017-2022.
3. Mengetahui adanya nekrosis pada histopatologi kanker serviks.
4. Mengetahui adanya neovaskularisasi pada histopatologi kanker serviks.
5. Mengetahui adanya reaksi limfosit pada histopatologi kanker serviks.
6. Menganalisis hubungan antara nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit dengan berbagai tipe histopatologi kanker serviks.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bidang Penelitian**

Sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya dan tingkat yang lebih tinggi mengenai hubungan antara nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks.

### **1.4.2 Bidang Pendidikan**

Hasil penelitian dapat dimanfaatkan sebagai sumber informasi yang dapat dimanfaatkan untuk mengembangkan ilmu pengetahuan mengenai hubungan antara nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks.

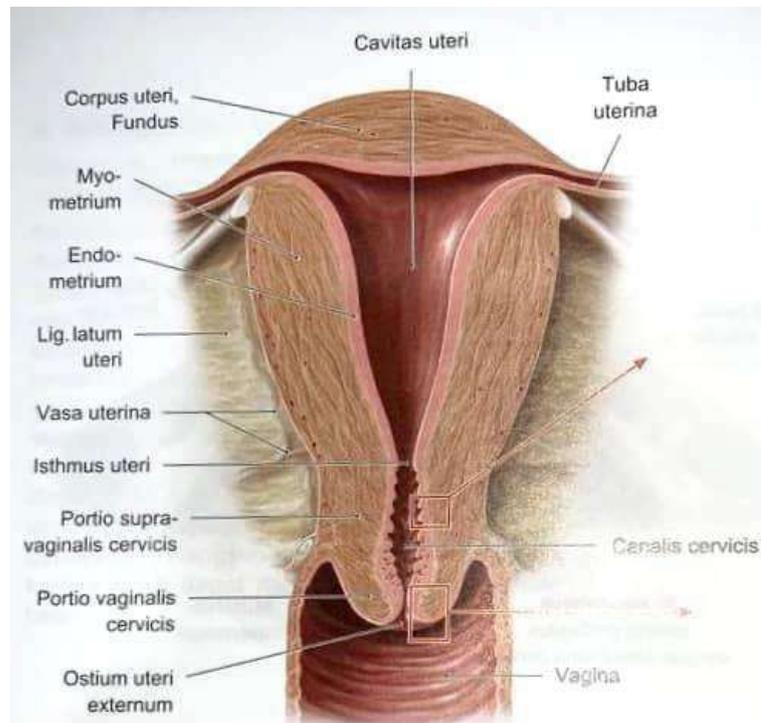
### **1.4.3 Bagi Peneliti**

Selama proses penelitian akan memberikan pengalaman dan meningkatkan wawasan ilmu pengetahuan mengenai hubungan antara nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi Organ Serviks



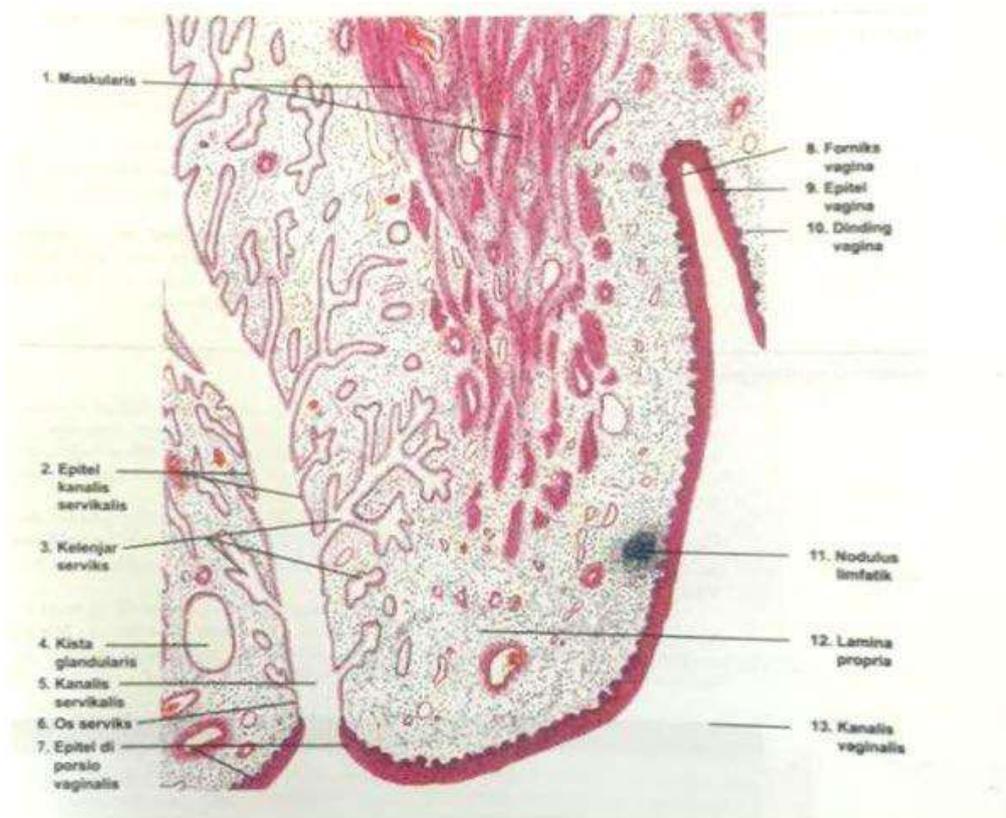
Gambar 2.1 Anatomi organ serviks<sup>14</sup>

Leher rahim atau *cervix uteri* atau serviks merupakan salah satu organ reproduksi wanita yang membentuk sepertiga bawah uterus. Serviks berlokasi dari sebelah distal *istmus uteri* dengan *portio supravaginalis cervicis* sampai di bagian bawah yang masuk ke vagina atau *portio vaginalis cervicis*. Lumen serviks yang berbentuk tabung disebut sebagai *canalis cervicis uteri* merupakan sebuah kanal yang dilapisi oleh mukosa, mulai dari setinggi mulut rahim dalam atau ostium uteri internum dan bermuara pada *portio vaginalis cervicis* melalui mulut rahim luar atau *ostium uteri externum*.<sup>14</sup>

#### 2.2 Histologi Organ Serviks

Pada organ serviks, epitel mukosa kanal serviks terdiri dari epitel selapis silindris (kolumnar) yang berfungsi untuk memproduksi lendir dan terlihat sangat

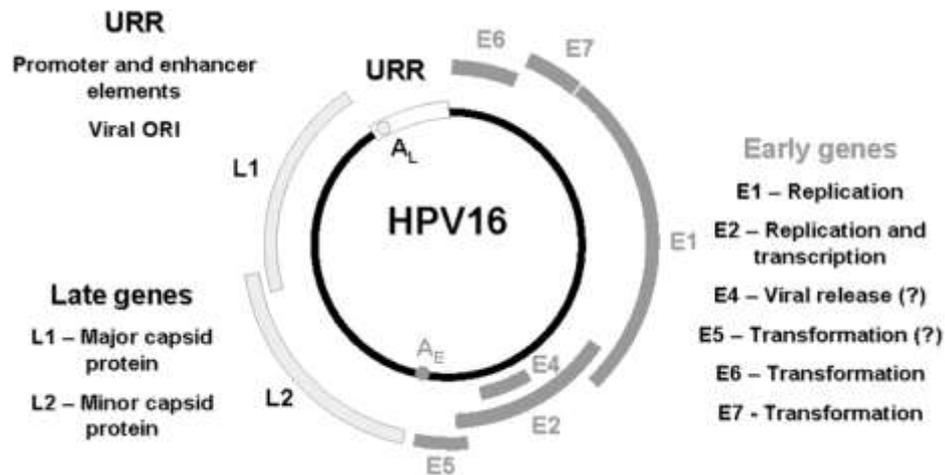
berkerut-kerut karena adanya *plicae palmatae* dan kripta-kripta yang terletak diantaranya.<sup>13-15</sup>



Gambar 2.2 Histologi organ serviks<sup>15</sup>

Pada regio serviks tempat *canalis endocervicalis* dilapisi oleh mukosa *exocervix* yang terdiri atas epitel berlapis gepeng (Skvamosa). Pada serviks juga akan ditemukan zona transformasi yang ditandai dengan adanya perubahan epitel kolumnar selapis menjadi epitel kolumnar berlapis. Selanjutnya di daerah tengah serviks yang lebih dalam akan ditemuka sedikit otot polos dan jaringan ikat padat. Pada stroma ditemukan banyak sel imun seperti limfosit dan leukosit yang mempenetrasi epitel berlapis sebagai sistem pertahanan tubuh untuk memperkuat pertahanan imun setempat terhadap mikroorganismenya yang mencoba untuk menginfeksi tubuh.<sup>15</sup>

### 2.3 Morfologi dan Siklus Hidup Human Papillomavirus



Gambar 2.3 Morfologi *Human papillomavirus* (HPV)<sup>16</sup>

HPV adalah virus dari keluarga *Papovaviridae*. HPV berukuran relatif kecil dengan diameter sekitar 55 nm dan tidak berselubung. HPV memiliki kapsid ikosahedral dengan 72 kapsomer dan mengandung setidaknya dua protein kapsid, yaitu L1 dan L2. L1 merupakan pentamer dari protein kapsid utama, sedangkan L2 merupakan kapsid virion yang mengandung sekitar 12 salinan protein kapsid minor. Genom HPV terdiri dari satu molekul untai ganda, DNA sirkular dengan semua urutan pengkodean protein *Open Reading Frame* (ORF) terbatas pada satu untai.<sup>16</sup>

Ada tiga daerah fungsional dalam genom, yaitu *Non-coding upstream regulatory region* atau *Upper Regulatory Region* (URR), *Early Region* (E) yang terdiri dari ORF E1, E2, E5, E4, E6, dan E7 yang terlibat dalam replikasi virus dan tumorigenesis, dan terakhir *Late Region* (L) yang akan mengkodekan ORF L1 dan L2 yang berperan dalam pembentukan kapsid virus.<sup>17</sup>

Virus dapat memicu pertumbuhan sel kanker, HPV menjadi salah satu dari tujuh virus onkogenik yang menginfeksi manusia dan berkontribusi terhadap 15% kasus kanker. Proliferasi sel dapat berjalan dengan bantuan sekumpulan gen yang dinamakan proto-onkogen. Jika gen ini berubah, sel dapat teraktivasi terus menerus. Proto-onkogen yang sudah mengalami perubahan disebut dengan

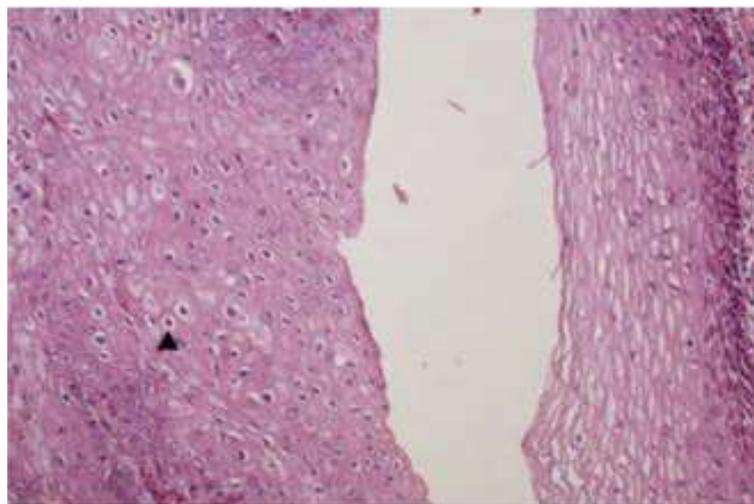
onkogen, hal ini akan memicu proliferasi sel yang berlebihan dan berujung pada timbulnya kanker.<sup>18</sup>

## 2.4 Kanker Serviks

### 2.4.1 Definisi Kanker Serviks

Kanker serviks merupakan suatu penyakit keganasan pada serviks yang merupakan salah satu organ reproduksi wanita. Lebih dari 95% kanker serviks disebabkan oleh *Human papillomavirus* (HPV), HPV merupakan salah satu virus yang paling sering menginfeksi saluran reproduksi wanita. Dimana lebih dari 132 jenis HPV yang diketahui, 20 jenis HPV diidentifikasi sebagai penyebab kanker serviks. HPV 16 dan 18 adalah jenis HPV yang paling sering ditemukan pada kanker serviks invasif.<sup>19</sup>

Kanker serviks yang disebabkan oleh HPV berawal dari infeksi yang dapat sembuh dengan sendirinya atau berlanjut menjadi kronis dan dapat menjadi lesi pra-kanker. Lesi pra-kanker akan berkembang menjadi kanker serviks invasif. Dimana wanita dengan sistem kekebalan yang baik membutuhkan 15 hingga 20 tahun untuk terjadinya kanker serviks. Sedangkan pada wanita dengan memiliki imunitas yang lemah, seperti pada pasien HIV yang tidak diobati hanya membutuhkan waktu dalam kurun 5 sampai 10 tahun.<sup>20</sup>



Gambar 2.4 Efek HPV pada serviks<sup>21</sup>

Spesimen biopsi serviks ini menunjukkan penebalan epitel dengan adanya tampilan vakuola yang disebut dengan perubahan koilositosis. HPV memiliki varietas berisiko tinggi dan risiko rendah. Varietas berisiko tinggi termasuk HPV 18 dan 16, dimana onkoprotein E7 dan E6 pada varietas ini akan mengikat p53 dan mempromosikan degradasinya, sedangkan E7 mengikat RB yang akan mengambil alih dalam meregulasi sintesis DNA. Pada pasien dengan memiliki sistem imun yang baik, infeksi HPV bisa sembuh setelah beberapa tahun.<sup>21</sup>

#### **2.4.2 Epidemiologi Kanker Serviks**

Kanker serviks terus terdaftar di antara kanker ginekologi teratas yang dilaporkan di seluruh dunia. Menurut data saat ini, kanker serviks menduduki peringkat keempat sebagai penyebab kematian pada wanita yang ada di seluruh dunia.<sup>6</sup> Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) 2012, secara global kanker serviks berada di urutan ke-7 dalam segi angka kejadian dan ke-8 sebagai penyebab kematian dengan menyumbangkan 3,2% mortalitas.<sup>1</sup> Insiden kasus baru kanker serviks yaitu sebanyak 7,8 per 100.000 penduduk wanita per tahun dengan total mortalitas berkisaran sebanyak 2,2 %.<sup>22</sup>

Di Indonesia dari segi angka kejadian, kanker serviks berada di urutan kedua dan berdasarkan data Patologi Anatomi tahun 2010 insiden kanker serviks di Indonesia sebanyak 12,7%. Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2020 jumlah wanita penderita kanker serviks berkisar 90-100 kasus per 100.000 penduduk dan setiap tahun ditemukan 40 ribu kasus baru.<sup>1</sup> Kasus kanker serviks di RSUP Haji Adam Malik Medan, jumlah penderita kanker serviks yang dirawat inap pada tahun 2016 sebanyak 197 orang dan paling banyak ditemukan pada rentan usia 41–52 tahun yaitu sebanyak 87 orang (44,2%).<sup>4</sup>

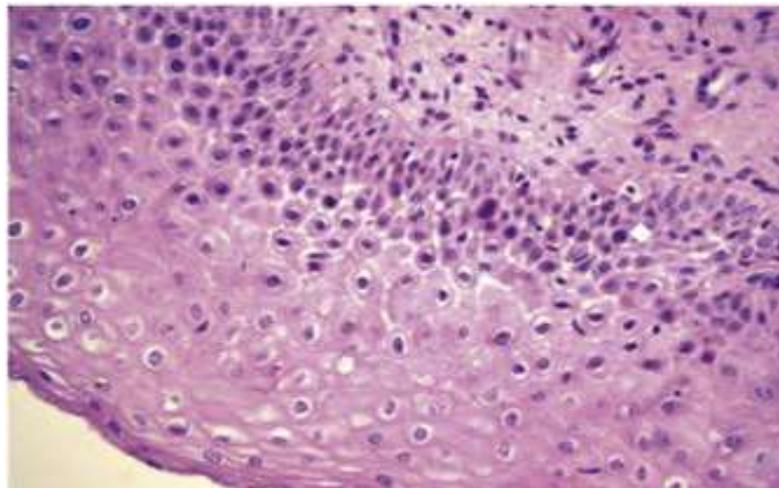
#### **2.4.3 Klasifikasi Kanker Serviks**

Berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) 2014 kanker serviks dapat diklasifikasikan berdasarkan temuan histopatologi diantaranya;<sup>1</sup>

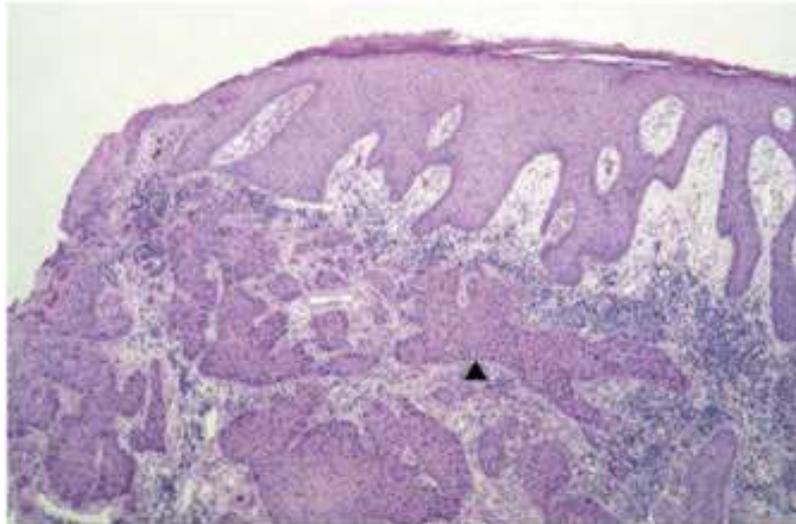
Tabel 2.1 Klasifikasi *World Health Organization (WHO) 2014*<sup>1</sup>

<b><i>Squamous Cell Tumors and Precursor</i></b>	<b><i>Glandular Tumours and Precursor</i></b>
Squamous intraepithelial lesions	Adenocarcinoma in situ
1. Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	
2. High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)	
Squamous cell carcinoma	Adenocarcinoma
<b><i>Other epithelial Tumors</i></b>	<b><i>Neuroendocrine Tumors</i></b>
1. Adenosquamous carcinoma	1. Low-grade neuroendocrine tumor
2. Adenoid basal carcinoma	2. High-grade neuroendocrine tumor
3. Adenoid cystic carcinoma	
4. Undifferentiated carcinoma	

Berikut ini merupakan gambaran beberapa histopatologi kanker serviks berdasarkan klasifikasi WHO 2014<sup>23</sup>

Gambar 2.5 *Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)*<sup>23</sup>

Pada gambaran histopatologi di atas, dapat terlihat sediaan menunjukkan adanya displastik, sel tidak teratur menempati kurang dari sepertiga epitel skuamosa di atas lamina basal, dan ditemukan adanya perubahan koilositosis di beberapa sel.<sup>23</sup>



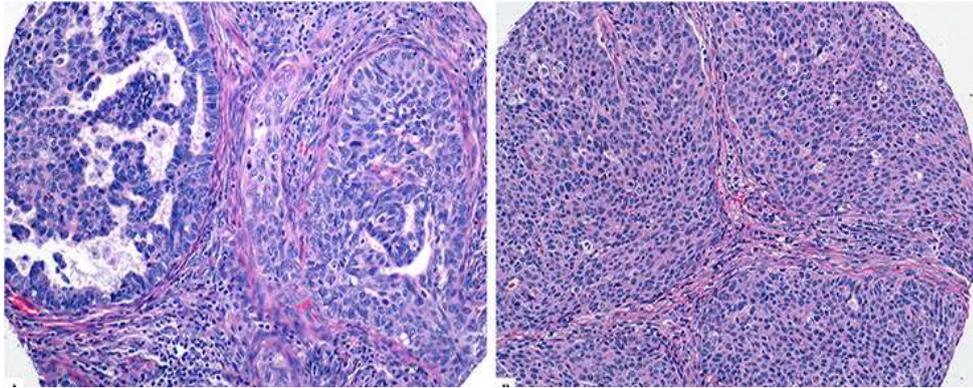
Gambar 2.6 *Squamous Cell Carcinoma (SCC)*<sup>23</sup>

Pada gambaran histopatologi di atas, terlihat sarang karsinoma sel skuamosa menyerang ke bawah epitel dan merusak mukosa. Karsinoma serviks terdiri berkeratinisasi atau nonkeratinisasi sel skuamosa.<sup>23</sup>



Gambar 2.7 *Adenocarcinoma pada Serviks*<sup>23</sup>

Pada gambaran histopatologi di atas, terdapat kelenjar endoserviks normal di sebelah kiri, dengan epitel musinosa kolumnar yang tinggi. Di sebelah kanan epitel terlipat-lipat dan sel-selnya lebih pendek, padat, dan dengan inti yang menunjukkan hiperkromatisme. Membran basal utuh. Adenokarsinoma serviks kasusnya lebih jarang daripada karsinoma skuamosa, terhitung 15% dari keganasan serviks.<sup>23</sup>



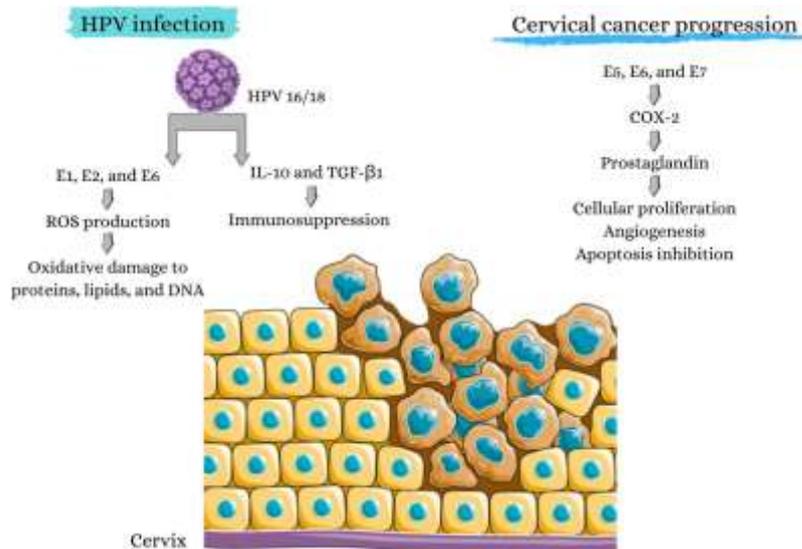
Gambar 2.8 *Adenosquamous Carcinoma pada Serviks*<sup>24</sup>

Pada gambaran histopatologi di atas, dapat dilihat adanya gambaran invasif serta diferensiasi sel pada kelenjar dan skuamosa, masing-masing komponen mewakili setidaknya 10% dari tumor. Diketahui bahwa *Adenosquamous carcinoma* merupakan jenis kanker serviks campuran antara SCC dengan ADC.<sup>24</sup>

#### 2.4.4 Faktor Risiko Kanker Serviks

Adapun salah satu transmisi HPV adalah dapat ditularkan melalui aktivitas seksual. Maka dari itu, memiliki pasangan seksual yang lebih dari satu, berhubungan seksual di usia muda, melakukan aktivitas seksual yang tidak baik, dan tidak menjaga kebersihan genital dapat meningkatkan risiko terkena kanker serviks. Disamping itu, ada beberapa faktor risiko lainnya yang dapat meningkatkan terjadinya karsinogenesis kanker serviks seperti faktor gaya hidup, genetik, merokok, penggunaan kontrasepsi oral yang lebih dari 5 tahun, sering terpapar radiasi maupun sinar UV, dan mengalami infeksi berulang pada alat kelamin.<sup>25,26</sup> Berdasarkan studi prevalensi menunjukkan bahwa usia dewasa muda sebelum berusia 25 tahun lebih berisiko terkena kanker serviks dan puncak kematian akibat kanker serviks terjadi pada usia 40 hingga 50 tahun.<sup>6</sup>

### 2.4.5 Patogenesis Kanker Serviks



Gambar 2.9 Patogenesis kanker serviks akibat HPV<sup>27</sup>

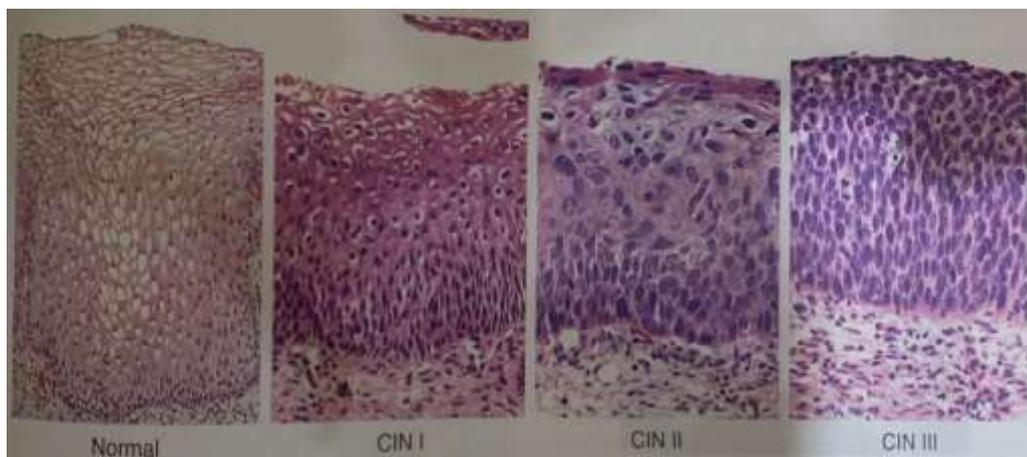
Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya bahwa HPV merupakan salah satu penyebab tersering terjadinya keganasan pada serviks. Awal proses keganasan kanker serviks dari masuknya HPV ke dalam lapisan sel epitel pejamu, hal ini bisa dikarekan karena adanya mikroabrasi pada serviks, ketika HPV berhasil masuk dan melakukan pelekatan pada sel epitel serviks melalui reseptornya virus akan diendositososis atau masuk ke dalam sel. Setelah HPV berhasil masuk ke dalam sel, HPV akan mengalami *uncoating* yang selanjutnya akan bereplikasi dengan mengambil alih sistem transkripsi dan translasi dari sel pejamu.<sup>5</sup>

Protein E6 dan E7 pada HPV memiliki peran yang sangat penting dalam proses pathogenesis, hal ini dikarenakan dapat menghalangi kerja dari protein supressor tumor p53 dan pRb sehingga sel menjadi imortal dan akan memicu terjadinya pembelahan sel yang tidak terkontrol. Apabila proses ini terakumulasi tanpa berhasil dieliminasi oleh sistem imun, infeksi HPV dapat menjadi persisten dan berakhir menjadi sebuah keganasan yang disebut sebagai kanker serviks.<sup>5, 28</sup>

Awalnya kanker serviks hanya terbatas pada epitel saja belum menginfiltrasi stroma yang terletak di bawahnya. Namun dengan seiring waktu

perubahan pada sel-sel terus terjadi, berawal dari basal lalu ke superfisial yang sering disebut sebagai ekspresi sebuah proses diferensiasi. Perubahan diferensiasi tidak ditemukan jika sel-sel hanya membelah diri saja tanpa mengalami maturasi. Sel-sel displastik merupakan sel yang matang namun keliru dan nantinya akan membentuk jaringan yang mengalami keganasan. Sel-sel displastik memiliki inti sel yang lebih besar dan/ atau hiperkromatik, hal ini membuat rasio-nukleus-sitoplasma bergeser ke arah ukuran nukleus yang lebih besar.<sup>24</sup>

Berdasarkan klasifikasi internasional, derajat displasia terbagi menjadi beberapa stadium yang dinamai dengan Stadium *Cervical intraepithelial neoplasia* (CIN). Terdiri atas Displasia ringan (CIN I), displasia sedang (CIN II), dan displasia berat/ karsinoma *in situ* (CIN III).<sup>24</sup> CIN I ditandai dengan adanya perubahan displastik pada sepertiga dibawah epitel skuamosa dan perubahan koilocytosis di superfisial. CIN II displasia meluas dengan perubahan ukuran sel dan nukleus, heterogenitas pada kromatin nukelus, dan adanya mitotik dan koilocytosis di basal sampai sepertiga ditengah epitel. CIN III ditandai dengan gambaran jaringan yang sulit untuk dinilai.<sup>29</sup>



Gambar 2.10 Gambar spektrum *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN)<sup>29</sup>

#### 2.4.6 Staging Kanker Serviks

Berdasarkan *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) tahun 2014 staging pada kanker serviks dapat diklasifikasikan

berdasarkan ukuran atau luas atau kedalaman tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, dan metastasis. Berikut ini tabel klasifikasi FIGO 2014.<sup>8</sup>

Tabel 2.2 Staging kanker serviks berdasarkan FIGO 2014<sup>8</sup>

Staging	Karakteristik
I	Pertumbuhan kanker masih terbatas pada leher rahim
IA	Ukuran invasi sel kanker dengan kedalaman $\leq 5$ mm, sedangkn lebarnya $\leq 7$ mm
IA1	Invasi sel kanker dengan $\leq 3$ mm dan lebar $\leq 7$ mm
IA2	Invasi sel kanker dengan $> 3$ mm dan $\leq 5$ mm dan lebar $< 7$ mm
IB	Terjadi lesi yang ukurannya lebih besar dari lesi yang terjadi pada stadium 1A
IB1	Ukuran tumor $\leq 4$ cm
IB2	Ukuran tumor $> 4$ cm
II	Karsinoma meluas sampai keluar leher rahim tetapi belum sampai dinding pelvis; karsinoma 1/3 vagina bagian bawah
IIA	Belum ada parameter yang jelas
IIA1	Ukuran tumor $\leq 4$ cm
IIA2	Ukuran tumor $> 4$ cm
IIB	Parameter jelas
III	Karsinoma meluas ke dinding pelvis; Pada pemeriksaan rektal, tidak terlihat adanya ruang kosong antara tumor dan dinding pelvis; Tumor menyerang 1/3 vagina bagian bawah; Pada semua kasus juga ditemukan adanya hidronefrosis atau ginjal tidak berfungsi
III A	Kanker tidak menjalar ke dinding pelvis, tapi menyerang 1/3 vagina bagian bawah
III B	Menjalar ke dinding pelvis, terjadi hidronefrosis atau kegagalan fungsi ginjal, atau keduanya
IV	Karsinoma meluas melewati pelvis atau mukosa kandung kemih atau rektal
IV A	Menyebar ke organ yang berdekatan
IV B	Menyebar ke organ jauh

#### 2.4.7 Diagnosis Kanker Serviks

Untuk menegakkan diagnosa kanker serviks dibutuhkan beberapa pemeriksaan. Sebelumnya dapat dilakukan anamnesis dengan menanyakan kemungkinan kontak menular seksual dan kebiasaan kebersihan organ genitalia. Adapun keluhan atau gejala yang dapat dirasakan pasien kanker serviks seperti perdarahan atau bercak darah di luar menstruasi, nyeri panggul atau didaerah genital, nyeri atau pendarahan saat berhubungan, dan adanya lesi yang teraba didaerah serviks.<sup>26</sup> Untuk pemeriksaan penunjang, dapat dilakukan pemeriksaan

sitologi *papsmear* sebagai skrining dan pemeriksaan histopatologik sebagai konfirmasi diagnosis.<sup>1</sup> Berikut ini beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan;<sup>16</sup>

#### **2.4.7.1 Hybrid Screening**

Skrining ini dilakukan dengan menilai sitologi serviks dan tes HPV secara bersamaan. Biasanya pemeriksaan ini menggunakan sampel yang diambil selama tes *pap smear* atau *Liquid Based Cytology* (LBC). Tes HPV akan dilakukan jika hasil tes *pap smear* menunjukkan sel serviks yang abnormal. Ketika tes HPV dilakukan dengan menggunakan sel-sel dari sampel yang sebelumnya telah digunakan untuk tes *pap smear* disebut *pap smear/ HPV joint test*.<sup>16</sup> Jika hasil pemeriksaan menunjukkan gambaran histopatologi *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* (ASCUS), maka pasien akan disarankan untuk mendapatkan pengobatan dan disertai dengan melakukan skrining lanjutan, berikut ini terdapat tiga pilihan skrining yang direkomendasikan:<sup>16</sup>

##### **1. Repeat Cervical Cytology**

Pada pemeriksaan ini, pasien akan menjalani pemeriksaan sitologi secara berulang dengan interval 4 sampai 6 bulan sampai hasilnya negatif. Namun Jika hasil sitologi tetap menunjukkan ASCUS, maka pasien akan dirujuk untuk dilakukan kolposkopi.<sup>16</sup>

##### **2. Kolposkopi**

Pemeriksaan ini lebih disarankan kepada pasien immunosupresi seperti pasien yang terinfeksi HIV dan pasien dengan hasil biopsi *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) yang telah terkonfirmasi. Jika biopsi negatif CIN, pasien akan menjalani sitologi ulang dengan interval 12 bulan. Pada wanita paska menopause yang memiliki ASCUS dan adanya bukti klinis atau sitologis berupa atrofi, pemberian estrogen intravaginal selama 6 minggu dianjurkan jika tidak ada kontraindikasi penggunaan estrogen.<sup>16, 30</sup>

### 3. Tes DNA HPV

Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang paling sering dilakukan terutama pemeriksaan LBC atau *pap smear/ HPV joint test*. Jika tes DNA HPV 16 dan 18 negatif, pasien akan menjalani pemeriksaan *Repeat cervical cytology* dengan interval 12 bulan. Jika biopsi mengkonfirmasi CIN, pasien akan dirawat. Namun jika hasil biopsi tidak menunjukkan CIN, maka pemeriksaan sitologi harus diulang pada bulan ke 6 atau 12.<sup>16</sup>

#### 2.4.7.2 Skrining HPV Primer

Tes DNA HPV saja tanpa tes Pap smear juga dapat digunakan untuk skrining kanker serviks pada wanita berusia 25 tahun ke atas. Pemeriksaan ini sama efektivitasnya dengan strategi skrining hibrida yang menggunakan sitologi pada wanita berusia 25-29 tahun dan *Co-testing* pada usia 30 tahun ke atas. Skrining HPV primer dapat dilakukan lima tahun sekali, salah satu contoh pemeriksaannya adalah Inspeksi Visual Asam Asetat (IVA) atau IVA test. Pemeriksaan ini sangat didukung oleh *International Agency for Research on Cancer* (IARC) dan WHO sebagai skrining awal untuk mendeteksi kanker serviks.<sup>16</sup>

#### 2.4.8 Tatalaksana Kanker Serviks

Pemberian terapi pada pasien kanker serviks perlu memperitmbangkan beberapa hal seperti stadium penyakit, keterlibatan kelenjar getah bening, penyakit penyerta pasien, dan faktor risiko kekambuhan.<sup>8</sup> Untuk penatalaksanaannya, terdapat beberapa metode yang dapat digunakan seperti pembedahan, kemoterapi, *targeted therapy*, terapi hormon, transplantasi sel induk, dan terapi radiasi, atau kombinasi. Terapi radiasi atau radioterapi merupakan suatu penatalaksanaan non operatif yang penting untuk dilakukan sebagai pengobatan kuratif pada kanker. Setiap tahunnya dari 10,9 juta orang yang didiagnosis menderita kanker di seluruh dunia, sekitar 50% memerlukan radioterapi dan 60% di antaranya diobati dengan terapi kuratif.<sup>31</sup>

Terapi radioterapi digunakan untuk membunuh sel-sel kanker dengan meminimalisasi kerusakan pada struktur jaringan yang normal. Radiasi yang terionisasi akan merusak molekul sel kanker, terutama DNA. Kerusakan sel bersifat letal, agar sel tidak mampu memperbaiki diri. Selanjutnya pengobatan kemoterapi, kemoterapi dapat dilakukan untuk beberapa tujuan. Kemoterapi induksi ditujukan untuk mengecilkan atau bahkan menghilangkan tumor. Kemoterapi adjuvant dapat diberikan pada pasien yang telah menjalankan tindakan pembedahan dengan tujuan untuk mengeliminasi metastasis mikro. Kemoterapi neoadjuvan diberikan sebelum pembedahan untuk mengecilkan ukuran kanker, sehingga tindakan bedah dapat menyisakan lebih banyak jaringan normal. Pembedahan sering menjadi terapi definitive pada kanker yang tidak menyebar melampaui batas eksisi pembedahan.<sup>29</sup>

Selain itu, pengobatan imunoterapi sangat dianjurkan sebagai terapi tambahan untuk pasien kanker serviks invasive stadium lanjut atau kasus relaps. Hal ini dikarenakan pasien dengan pengobatan seperti kemoterapi sistemik, pembedahan, dan radioterapi masih merasakan rasa sakit yang hebat dan tingkat kelangsungan hidup yang tidak terlalu signifikan.<sup>32</sup> Pemberian imunoterapi dapat meningkatkan kelangsungan hidup yang lebih menjanjikan, hal ini dapat dibuktikan dengan pemberian antibodi anti-VEGF bevacizumab yang dikombinasikan dengan kemoterapi meningkatkan 3,7 bulan dalam kelangsungan hidup pada rata-rata keseluruhan pasien dengan kanker serviks stadium lanjut.<sup>28</sup>

Selanjutnya, pemberian *T-cell immune checkpoint inhibitor* seperti pembrolizumab yang menargetkan sumbu PD-1-PD-L1 sensitif pada PD-L1-positif berulang atau kanker serviks sel skuamosa yang bermetastasis. Berikut ini beberapa contoh imunoterapi yang dapat diberikan pada pasien kanker serviks; *targeted antibodies* (NCT01778439, NCT00803062, dan NCT01281852), *T-cell immune checkpoint inhibitor* (NCT01711515, NCT01693783, NCT0147121, NCT01714739, NCT02205333, dan NCT01693562), dan *adoptive T-cell transfer* (ACT; NCT01585428).<sup>33</sup>

Di sisi lain, vaksin juga terbukti efektif dalam memproteksi tubuh terhadap agen infeksius termasuk HPV. Secara umum vaksin akan menginduksi respon imun sebagai profilaksis, Vaksin *Human Papillomavirus 9-Valen* (9vHPV) adalah vaksin yang digunakan dalam pengelolaan dan pencegahan infeksi HPV tipe 6, 11, 16, 18, 33, 31, 45, 58. Vaksin ini sudah mendapatkan lisensi dari *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat sejak tahun 2014.<sup>34</sup>

#### **2.4.9 Komplikasi dan prognosis**

Jika jumlah komorbid relative banyak diderita oleh pasien kanker serviks maka komplikasi penyakit dan kualitas hidup pasien akan semakin menurun. Ditemukan bahwa anemia merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada pasien kanker serviks yang sedang menjalankan perawatan kemoterapi, hal ini dikarenakan adanya efek dari TNF seperti perdarahan atau menurunnya eritropoiesis.<sup>35</sup> Prognosis dipengaruhi oleh stadium, volume tumor, kedalaman invasi stroma serviks, metastasis, dan *Lymph Vascular Space Invasion* (LVSI). Stadium penyakit dan keterlibatan kelenjar getah bening adalah dua faktor yang dapat mempengaruhi prognostik. Misalnya, wanita dengan penyakit stadium IA memiliki tingkat kelangsungan hidup lima tahun 93%, tetapi LVSI mengurangi persentase sekitar 50%.<sup>8</sup>

Status kehamilan dan keinginan untuk mempertahankan kesuburan harus dipertimbangkan ketika menjalankan strategi pengobatan. Setelah perawatan, tindak lanjut yang ketat dengan ginekolog-onkologis untuk pemeriksaan panggul secara berkala dianjurkan untuk mencegah kekambuhan.<sup>36</sup> Dilaporkan setiap tahun, lebih dari 4.000 kematian dari 13.000 kasus kanker serviks didiagnosis. Insiden tertinggi terjadi pada wanita berusia 40 hingga 49 tahun dengan jumlah kasus 14 per 100.000 wanita setiap tahunnya, dan sekitar 40% wanita yang baru terdiagnosis kanker serviks saat berusia lebih dari 40 tahun.<sup>37</sup>

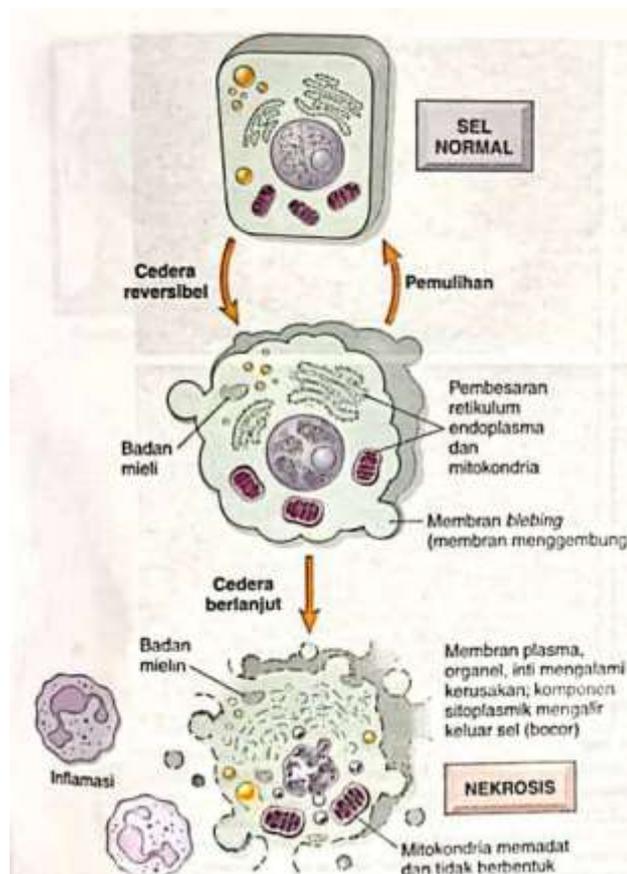
Disisi lain, meskipun faktor risiko, diagnosis, stadium, dan pengobatan ADC pada umumnya sama dengan SCC namun prognostik ADC lebih buruk, hal ini dikarenakan kemampuan metastasis sampai ke ovarium dan ke organ lainnya

lebih progresif. ADC dengan ukuran lesi lebih dari 2 cm juga dapat melibatkan kelenjar getah bening dan memiliki tingkat kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan SCC dengan ukuran lesi yang sama.<sup>8</sup> Hal ini juga didukung dengan hasil penelitian Xingxi, Pan et al ditinjau dari berbagai aspek seperti usia, keluasan area keganasan, stadium keganasan, demografi, dan hal lainnya menunjukkan bahwa pasien dengan ADC memiliki prognostik yang lebih buruk daripada pasien dengan SCC.<sup>38</sup>

#### **2.4.10 Kematian Sel**

Nekrosis merupakan kondisi cedera pada sel yang mengakibatkan kematian karena proses patologis. Nekrosis diawali dengan pembengkakan organel sel, pecahnya membran plasma yang berakhir selnya akan lisis. Tumpahan isi intraseluler ke jaringan sekitarnya akan menyebabkan kerusakan pada jaringan. Tidak seperti kematian sel terprogram yang dikenal sebagai apoptosis yang dihasilkan dari sinyal intrinsik, nekrosis terjadi karena stimulus berbahaya yang berlebihan dari luar sel dan hampir selalu dikaitkan dengan respons inflamasi karena pelepasan *heat shock proteins*, asam urat, ATP, DNA, dan inti sel. Aktivasi inflamasi, sekresi sitokin proinflamasi *Interleukin-1 beta* (IL1) memiliki peran untuk terjadinya nekrosis.<sup>39</sup>

Nekrosis juga dapat dipicu karena sel kekurangan suplai oksigen atau sering dikenal dengan keadaan hipoksia. Hipoksia dapat disebabkan karena kurangnya jumlah kadar oksigen, hilangnya hemoglobin atau penurunan fungsi hemoglobin, dan penurunan produksi sel darah merah.<sup>40</sup> Ketika sel kekurangan energi, sel akan cenderung terpajan dengan kerusakan oksidatif. Hal ini dapat merusak membran sel dan makromolekul intraseluler yang akan mengaktifasi sistem imun dan terjadilah proses peradangan yang dapat menimbulkan kerusakan sel lebih lanjut.<sup>41</sup>



Gambar 2.11 Proses terjadinya nekrosis<sup>40</sup>

Selain menyebabkan nekrosis, hipoksia juga berperan dalam diferensiasi sel, angiogenesis, proliferasi, eritropoiesis, dan viabilitas sel. Hipoksia dapat menginduksi inflamasi dan lesi inflamasi dapat menjadi hipoksia. Mekanisme seluler hipoksia dan inflamasi melibatkan aktivitas respon imun *Prolyl Hydroxylase* (PHD) dan *Hypoxia-Inducible Transcription Factor* (HIF) yang merupakan proteinregulator transkripsi yang mengatur ekspresi beberapa gen yang terlibat dalam respons tubuh jika kekurangan oksigen. Selain menyebabkan kerusakan jaringan, HIF juga dapat menginduksi neovaskularisasi, hal ini sangat tidak diperuntungkan bagi pasien karena dapat mempurburuk prognosis.<sup>40</sup>

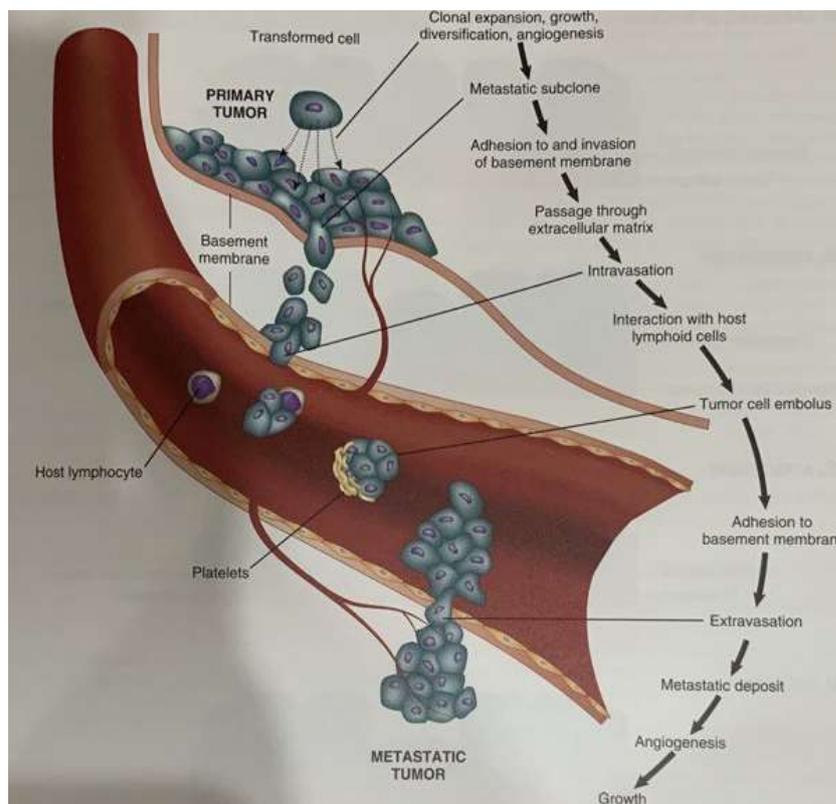
Adapun gambaran histopatologi nekrosis dengan pewarnaan *Hematoxylin Dan Eosin* (HE) dapat ditemukan berbagai pola nekrosis berdasarkan sifat kerusakan dan jaringannya, diantaranya; *Single-cell*, Fokal, multifokal, diffuse, dan sentrilobular. Tahapan nekrosis diawali dengan pembengkakan sel,

pembengkakan nucleus, kariolisis (pembubaran inti), karyorrhexis (fragmentasi nukleus), piknosis nukleus, sitoplasma eosinofilik yang pucat, vakuola sitoplasma mungkin ada di daerah nekrosis.<sup>10</sup>

#### **2.4.11 Neovaskularisasi**

Neovaskularisasi atau angiogenesis merupakan suatu rangkaian proses yang sangat kompleks dan dipengaruhi beberapa faktor, beberapa di antaranya bertindak sebagai agen proangiogenik dan sebagai penghambat neovaskularisasi (Misalnya, angiostatin, endostatin). Faktor pro-angiogenik yang sangat penting dalam proses neovaskularisasi adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Selama periode embrionik, pembentukan pembuluh darah terjadi oleh diferensiasi sel-sel endotel dari hemangioblas disebut vaskulogenesis. Setelah kelahiran, dalam proses fisiologis tertentu seperti siklus menstruasi, kehamilan, penyembuhan dan perbaikan luka pembuluh darah baru akan dibentuk dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya (Neovaskularisasi).<sup>42</sup>

Neovaskularisasi oleh sel tumor ditandai dengan proliferasi dan migrasi sel endotel pembuluh darah melalui berbagai mekanisme. Menargetkan proliferasi dan migrasi sel endotel vaskular merupakan salah satu strategi yang dapat digunakan sebagai alternatif terapi pada sel-sel kanker, hal ini dikarenakan neovaskularisasi memainkan peran penting dalam mempertahankan perkembangan pertumbuhan tumor dan kemampuan sel tumor untuk bermetastasis. Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, VEGF merupakan mediator utama untuk terjadinya proses proliferasi dan migrasi sel endotel vaskular.<sup>43</sup>



Gambar 2.12 Hubungan angiogenesis dengan metastasis<sup>44</sup>

Sel keganasan akan merangsang VEGF sebagai respons hipoksia yang memainkan peran penting dalam neovaskularisasi patologis, seperti pertumbuhan tumor dan metastasis.<sup>44</sup> Hal ini dikarenakan sel-sel ganas membutuhkan suplai oksigen dan nutrisi untuk bisa bertahan hidup dan berkembang biak. Semakin banyak sel tumor yang mengalami dediferensiasi dan membentuk angiogenesis, akan semakin besar kemampuan sel untuk bermetastasis. Oleh karena itu penghambatan angiogenesis penting sebagai tujuan terapi untuk membatasi perkembangan keganasan atau metastasis.<sup>41</sup>

#### 2.4.12 Respon Imun terhadap Human Papillomavirus Virus

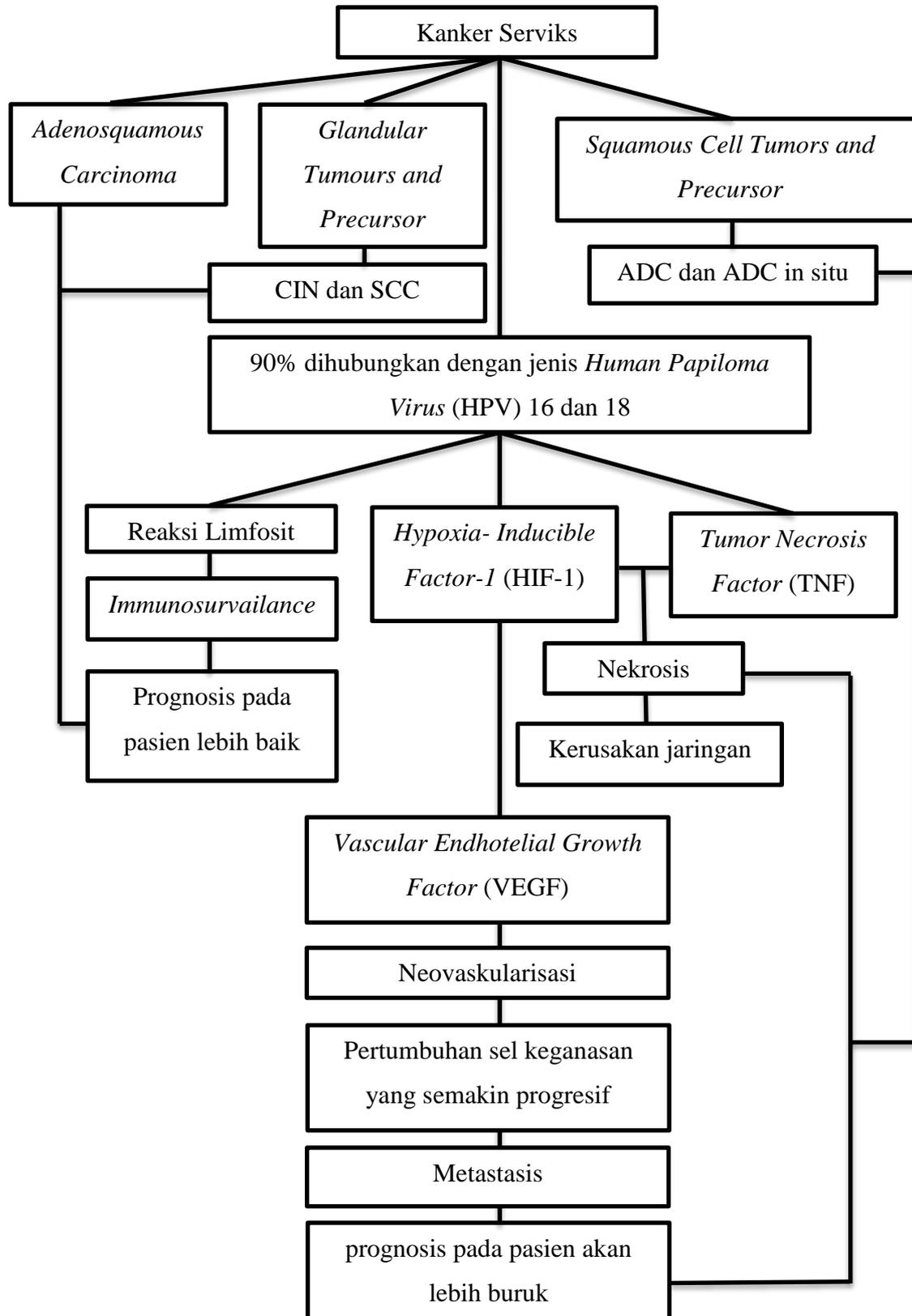
Perkembangan sel keganasan berhubungan erat dengan berbagai aktivasi sitokin seperti *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan *Soluble Interleukin-2 Receptor* (SIL-2R). Pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  dan SIL-2R dapat dilakukan secara kuantitatif, seperti pemeriksaan serum dengan menggunakan metode ELISA. Menurut Jing sha *et al*, pada pasien kanker serviks yang mendapatkan perawatan

pasca bedah ekspresi TNF- $\alpha$  dan SIL-2R akan mengalami peningkatan dan bertahap menjadi normal. Oleh karena itu, pemeriksaan ekspresi TNF- $\alpha$  dan SIL-2R menjadi salah satu pemeriksaan yang direkomendasikan sebagai evaluasi saat menjalani pengobatan kanker serviks.<sup>45</sup>

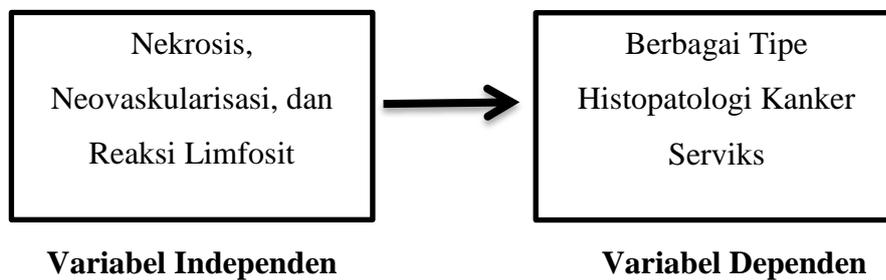
TNF- $\alpha$  sendiri berfungsi sebagai regulasi sistem kekebalan tubuh dan berperan aktif untuk melawan sel tumor karena sifatnya yang sitotoksik. Namun pada keadaan tertentu, jika TNF- $\alpha$  diproduksi dalam jangka panjang atau dengan konsentrasi rendah dapat menimbulkan *tissue remodeling*. Disamping itu, TNF- $\alpha$  juga berperan sebagai faktor angiogenesis dengan membentuk pembuluh darah baru. Sedangkan SIL-2R merupakan salah satu sitokin yang berperan sebagai pengatur aktivasi, pertumbuhan, dan diferensiasi sel limfosit, serta mengatur mediator imun dalam proses terjadinya inflamasi. Kadar SIL-2R berkaitan dengan tingkat ekspresi respon imun yang dimediasi oleh sel T.<sup>45</sup>

Adanya keberadaan sel-sel limfosit di intratumoral dan peritumoral menunjukkan manfaat kelangsungan hidup yang lebih baik. Hal ini memberi kesan bahwa dengan adanya infiltrasi limfosit dapat menghambat progresi tumor atau berkembangnya daerah keganasan, dan dapat dikaitkan dengan mengkuantifikasi jumlah *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL). Sel T dan B berkolaborasi untuk menghasilkan respon imun yang poten seperti antibodi, sitokin dan kemokin, bekerja sebagai *Antigen Presenting Cells* (APC) lokal, dan mengorganisir pembentukan struktur limfoid tersier untuk mempertahankan imunitas jangka panjang untuk melawan sel kanker.<sup>46</sup>

## 2.5 Kerangka Teori



## 2.6 Kerangka Konsep



## 2.7 Hipotesis

Berdasarkan uraian masalah yang telah dipaparkan, maka hipotesis dalam penelitian ini adalah terdapat hubungan antara nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks.

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
<b>Dependen</b> Berbagai tipe histopatologi kanker serviks	Suatu penyakit keganasan yang berasal dari serviks.	Mikroskop	Observasi mikroskopis	Nominal	1. Squamous Cell Carcinoma (SCC) 2. Adenocarcinoma (ADC)
<b>Independen</b> Nekrosis	Cedera sel yang bersifat ireversibel	Mikroskop	Observasi mikroskopis	Nominal	1. Nekrosis (+) 2. Nekrosis (-)
Neovaskularisasi	Pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada	Mikroskop	Observasi mikroskopis	Nominal	1. Neovaskularisasi (+) 2. Neovaskularisasi (-)
Reaksi Limfosit	Salah satu sistem imun untuk melawan sel kanker	Mikroskop	Observasi mikroskopis	Nominal	1. Reaksi limfosit (+) 2. Reaksi limfosit (-)

#### 3.2 Jenis Penelitian

Desain penelitian ini adalah non-eksperimental berupa analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*, dimana penelitian yang dilakukan hanya melalui pengamatan, tanpa adanya intervensi terhadap subjek penelitian. *Cross sectional* adalah suatu bentuk studi observasional dengan menganalisis data variabel yang dikumpulkan hanya satu kali dan diambil diwaktu yang sama.<sup>47</sup>

### **3.3 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus-Desember 2022 dan penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Sebelumnya peneliti akan melakukan analisis pada rekam medis pasien yang terdiagnosis kanker serviks di RS Vina Estetika Medan.

### **3.4 Populasi dan Sampel**

#### **3.4.1 Populasi**

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh slide histopatologi pasien terdiagnosa kanker serviks di RS Vina Estetika Medan tahun 2017-2022.

#### **3.4.2 Sampel**

Sampel penelitian ini adalah seluruh slide histopatologi pasien terdiagnosa kanker serviks yang diambil dari populasi dengan memenuhi kriteria penelitian. Teknik pengambilan sampel adalah *non probability sampling* dengan rancangan *Total sampling*. Sampel yang dipilih adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria Inklusi dan Eksklusi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut,

#### **a. Kriteria Inklusi**

1. Slide histopatologi pasien terdiagnosa kanker serviks dengan berbagai tipe berdasarkan klasifikasi WHO 2014
2. Slide histopatologi pasien terdiagnosa kanker serviks (Tahun 2017-2022)

#### **b. Kriteria Eksklusi**

1. Slide histopatologi pasien terdiagnosa kanker serviks yang sudah rusak/pecah.
2. Slide histopatologi pasien terdiagnosa kanker serviks yang tidak dapat dibaca

### **3.5 Besar Sampel**

Besar sampel penelitian ini berdasarkan jumlah keseluruhan slide histopatologi kanker serviks yang didapatkan di RS Vina Estetika Medan pada tahun 2017-2022

### **3.6 Teknik Pengumpulan Data**

Pengumpulan data diperoleh melalui data primer yang dilakukan dengan pemeriksaan slide histopatologi kanker serviks dengan preparat pulasan *Hematoksilin Eosin* (HE) dari sel endotel kanker serviks dan data sekunder yang diambil dari rekam medis yang didapatkan dari Rumah Sakit Umum Vina Estetica pada tahun 2017-2022.

### **3.7 Pengolahan dan Analisis Data**

#### **3.7.1 Pengolahan Data**

##### ***a. Editing***

Mengumpulkan seluruh data yang sesuai dengan kriteria inklusi, selanjutnya melakukan pemeriksaan data kembali

##### ***b. Coding***

Memberikan kode untuk memudahkan proses analisis data di komputer.

##### ***c. Entry data***

Memasukkan data ke software komputer untuk dianalisis dengan program statistik.

##### ***d. Recheck***

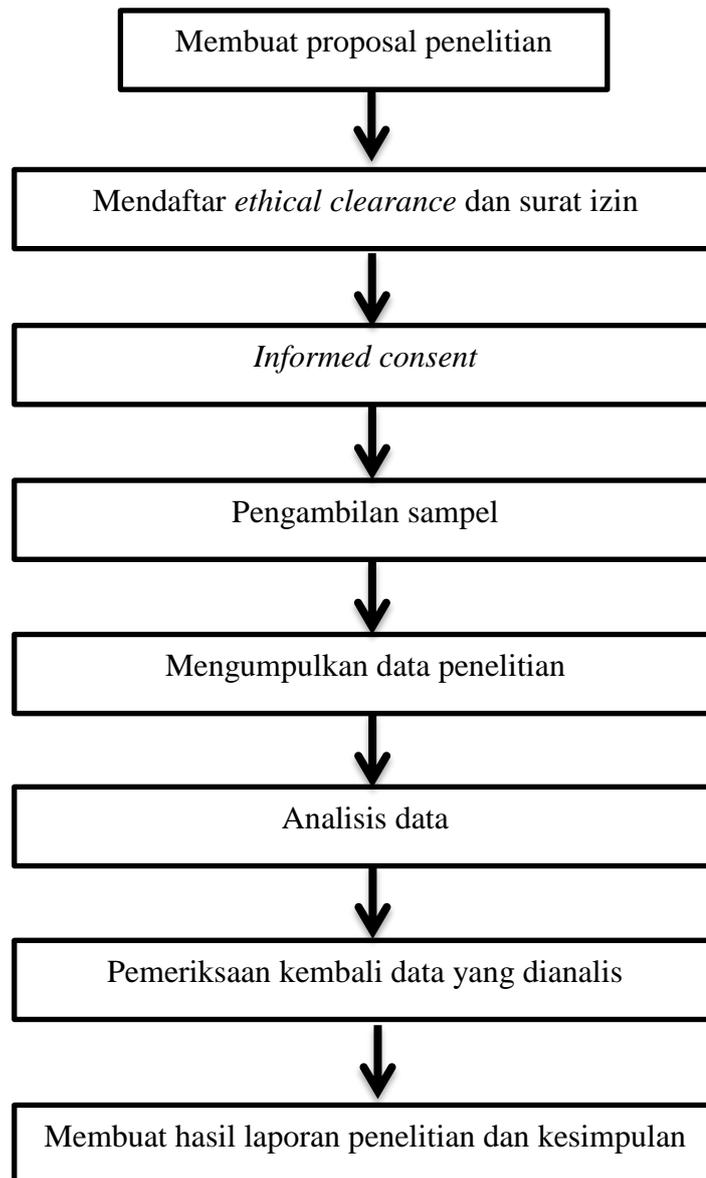
Memeriksa kembali data yang telah dimasukkan ke dalam program komputer untuk menghindari kesalahan data.

#### **3.7.2 Analisis Data**

Data yang sudah terkumpul akan diinput ke *Microsoft Excel* yang akan dilakukan analisa data secara statistik menggunakan program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS). Selanjutnya data dianalisis secara bivariat dengan *Chi-Square* atau *Fisher Exact* yang kemudian disajikan dalam bentuk tabel untuk

mengetahui hubungan antara nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks.

### 3.8 Alur Penelitian



## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan No. 872KEPK/FKUMSU/2022.

Penelitian dilaksanakan di RSUD Vina Estetika Medan, Sumatera Utara. Berdasarkan temuan rekam medik dari tahun 2017-2022 ditemukan sebanyak 40 kasus kanker serviks yang terdiagnosis, namun untuk sediaan slide histopatologi kanker serviks hanya tersedia 30 slide. Untuk jumlah sampel pada penelitian adalah sebanyak 26 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan data pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data primer, yaitu dengan memeriksa secara langsung slide histopatologi dan data sekunder yang didapat dari rekam medis pasien. Selanjutnya data yang telah dikumpulkan akan diperiksa kembali di Laboratorium Patologi Anatomi FK UMSU. Berikut ini hasil penelitian yang akan dijelaskan lebih lanjut.

##### 4.1.1 Analisis Univariat

##### 4.1.1.1 Distribusi Karakteristik Pasien

Tabel 4.1 Distribusi Pasien Berdasarkan Usia

	Karakteristik (Tahun)	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia	30-40	4	10
	41-50	12	30
	51-60	15	37,5
	>60	9	22,5
	Total	40	100

Berdasarkan tabel 4.1 diketahui bahwa dari 40 sampel pasien terdiagnosis kanker serviks pada rentan usia 30-40 tahun sebanyak 4 kasus (10%), usia 41-50 tahun sebanyak 12 kasus (30%), usia 51-60 tahun sebanyak 15 kasus (37,5%), dan usia lebih dari 60 tahun sebanyak 9 kasus (22,5%).

Tabel 4.2 Distribusi Pasien Berdasarkan Status Pernikahan

Karakteristik		Frekuensi (n)	Persentase (%)
Status	Sudah menikah	33	82,5
	Belum menikah	7	17,5
	Total	40	100

Berdasarkan tabel 4.2 ditemukan bahwa dari 40 sampel kanker serviks pasien dengan status sudah menikah sebanyak 33 kasus (82,5%) dan belum menikah sebanyak 7 kasus (17,5%).

Tabel 4.3 Distribusi Pasien Berdasarkan Pekerjaan

Karakteristik		Frekuensi (n)	Persentase (%)
Pekerjaan	Ibu rumah tangga	15	37,5
	Pegawai swasta	11	27,5
	Pegawai negeri	9	22,5
	Pekerjaan seks komersial	5	12,5
	Total	40	100

Berdasarkan tabel 4.3 ditemukan bahwa dari 40 sampel kanker serviks pasien dengan pekerjaan sebagai ibu rumah tangga sebanyak 15 kasus (37,5%), pegawai swasta sebanyak 11 kasus (27,5%), pegawai negeri 9 kasus (22,5%), dan pekerjaan seks komersial sebanyak 5 kasus (12,5%).

Tabel 4.4 Distribusi Gambaran Histopatologi Kanker Serviks

Gambaran Histopatologi Kanker Serviks	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Squamous Cell Carcinoma (SCC)	15	57,7
Adenocarcinoma (ADC)	11	42,3
Total	26	100

Berdasarkan tabel 4.4 menunjukkan bahwa dari 26 sampel ditemukan kanker serviks dengan tipe SCC sebanyak 15 sampel (57,7%) dan ADC sebanyak 11 sampel (42,3%).

#### 4.1.1.2 Distribusi Gambaran Histopatologi Nekrosis

Tabel 4.5 Distribusi Gambaran Histopatologi Nekrosis

	Nekrosis	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Gambaran Histopatologi Nekrosis	Nekrosis (+)	14	53,8
	Nekrosis (-)	12	46,2
	Total	26	100

Berdasarkan tabel 4.5 menunjukkan bahwa gambaran histopatologi nekrosis ditemukan sebanyak 14 sampel (53,8%) dan 12 sampel (46,2%) lainnya tidak ditemukan gambaran histopatologi nekrosis.

#### 4.1.1.3 Distribusi Gambaran Histopatologi Neovaskularisasi

Tabel 4.6 Distribusi Gambaran Histopatologi Neovaskularisasi

	Neovaskularisasi	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Gambaran Histopatologi Neovaskularisasi	Neovaskularisasi (+)	19	73%
	Neovaskularisasi (-)	7	27%
	Total	26	100

Berdasarkan tabel 4.6 menunjukkan bahwa gambaran histopatologi neovaskularisasi ditemukan sebanyak 19 sampel (73%) dan 7 sampel (27%) lainnya tidak ditemukan gambaran histopatologi neovaskularisasi.

#### 4.1.1.4 Distribusi Gambaran Histopatologi Reaksi Limfosit

Tabel 4.7 Distribusi Gambaran Histopatologi Reaksi Limfosit

	Reaksi Limfosit	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Gambaran Histopatologi Reaksi Limfosit	Reaksi Limfosit (+)	17	65,4
	Reaksi Limfosit (-)	9	34,6
	Total	26	100

Berdasarkan tabel 4.7 menunjukkan bahwa gambaran histopatologi reaksi limfosit ditemukan sebanyak 17 sampel (65,4%) dan 9 sampel (34,6%) lainnya tidak ditemukan gambaran histopatologi reaksi limfosit.

#### 4.1.2 Analisis Bivariat

Selanjutnya peneliti akan melakukan analisis bivariat dengan menggunakan uji *Chi square*, jika hasil *p-value* <0,05 namun *expected count* >20%, peneliti akan melakukan uji alternatif *Chi-Square* dengan menggunakan uji *Fisher exact*. Jika hasil *p-value* <0,05 maka dapat ditarik kesimpulan bahwa ada hubungan yang signifikan antara kedua variabel.<sup>47</sup>

##### 4.1.2.1 Uji *Chi-Square* Hubungan Nekrosis dengan Berbagai Tipe Histopatologi Kanker Serviks

Tabel 4.8 Uji *Chi-Square* Hubungan Nekrosis dengan Berbagai Tipe Histopatologi Kanker Serviks

		Tipe Histopatologi Kanker Serviks				Total		Nilai <i>p-value</i>
		SCC		ADC				
		N	%	N	%	N	%	
Nekrosis	Nekrosis (+)	5	33,3	9	81,8	14	53,8	0,014
	Nekrosis (-)	10	66,7	2	18,2	12	46,2	
	Total	15	100	11	100	26	100	

Berdasarkan tabel 4.8 uji *Chi-square* didapatkan hasil *Asymptotic significance (2-sided)* yaitu 0,014 (*p-value* <0,05) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara nekrosis dengan tipe hitopatologi kanker serviks.

#### 4.1.2.2 Uji *Chi-Square* Hubungan Neovaskularisasi dengan Berbagai Tipe Histopatologi Kanker Serviks

Tabel 4.9 Uji *Chi-Square* Hubungan Neovaskularisasi dengan Berbagai Tipe Histopatologi Kanker Serviks

		Tipe Histopatologi Kanker Serviks				Total		Nilai <i>p-value</i>
		SCC		ADC				
		N	%	N	%	N	%	
Neovaskularisasi	Neovaskularisasi (+)	11	73,3	8	72,7	12	46,2	0,973
	Neovaskularisasi (-)	4	26,7	3	27,3	14	53,8	
Total		15	100	11	100	26	100	

Berdasarkan tabel 4.9 uji *Chi-square* didapatkan hasil *Asymptotic significance (2-sided)* yaitu 0,973 (*p-value* >0,05) yang bermakna tidak terdapat hubungan yang signifikan antara neovaskularisasi dengan tipe histopatologi kanker serviks.

#### 4.1.2.3 Uji *Fisher Exact* Hubungan Reaksi Limfosit dengan Berbagai Tipe Histopatologi Kanker Serviks

Tabel 4.10 Uji *Fisher Exact* Hubungan Reaksi Limfosit dengan Berbagai Tipe Histopatologi Kanker Serviks

		Tipe Histopatologi Kanker Serviks				Total		Nilai <i>p-value</i>
		SCC		ADC				
		N	%	N	%	N	%	
Reaksi Limfosit	Reaksi Limfosit (+)	13	86,7	4	36,4	17	65,4	0,014
	Reaksi Limfosit (-)	2	13,3	7	63,6	9	34,6	
Total		15	100	11	100	26	100	

Berdasarkan tabel 4.10 uji *Fisher exact* didapatkan hasil *Exact sig (2-sided)* yaitu 0,014 (*p-value* <0,05) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara reaksi limfosit dengan tipe histopatologi kanker serviks.

## 4.2 Pembahasan

Berdasarkan tabel 4.1 ditemukan bahwa dari 40 sampel rentan usia terdiagnosis kanker serviks terbanyak pada usia 51-60 tahun yaitu sebanyak 15 kasus (37,5%) dan paling sedikit pada rentan usia 30-40 tahun yaitu 4 kasus (10%). Hal ini berkaitan dengan data statistik *American Cancer Society* bahwa kasus kanker serviks lebih sering terjadi pada wanita berusia 35-44 tahun dengan usia rata-rata terdiagnosis 50 tahun dan lebih dari 20% kasus kanker serviks ditemukan pada wanita berusia diatas 65 tahun.<sup>48</sup> Namun pada hasil penelitian S, Ngatun dan D, Riawati diketahui bahwa wanita berusia dibawah 40 tahun lebih sering melakukan skrining awal deteksi kanker serviks dengan melakukan pemeriksaan IVA test.<sup>49</sup>

Dengan demikian, seharusnya usia dibawah 40 tahun lebih banyak dijumpai kasus terdiagnosis kanker serviks. Akan tetapi perjalanan terjadinya kanker serviks membutuhkan waktu yang sangat lama, 15 bahkan 20 tahun.<sup>20</sup> Maka tidak menutup kemungkinan pada usia tersebut belum terdeteksinya sel keganasan atau lesi pre kanker. Dengan keterlambatan diagnosis maka penatalaksanaan untuk kanker serviks juga akan tertunda, berdasarkan hasil penelitian E, Surbakti *et al* ditemukan bahwa usia lebih dari 40 tahun, pendidikan yang rendah, multigravida, dan sosial ekonomi yang rendah akan lebih sering mengalami keterlambatan untuk memulai pengobatan.<sup>50</sup>

Berdasarkan tabel 4.2 ditemukan bahwa dari 40 sampel kanker serviks, pasien dengan status sudah menikah lebih banyak ditemukan daripada belum menikah yaitu sebanyak 33 kasus (82,5%) dan pada tabel 4.3 ditemukan bahwa kanker serviks lebih banyak ditemukan pada pekerjaan sebagai ibu rumah tangga yaitu sebanyak 15 kasus (37,5%) dan yang paling sedikit adalah pekerjaan sebagai pekerja seks komersial yaitu sebanyak 5 kasus (12,5%). Sesuai dengan hasil penelitian Winarti, R *et al* dijumpai status sudah menikah lebih banyak ditemukan yaitu sebanyak 93 dari 103 kasus yang terdiagnosis kanker serviks dan lebih banyak ditemukan pada ibu yang tidak bekerja dengan persentase 68.9 %.<sup>51</sup>

Namun berdasarkan teori, multipel pasangan seksual atau bekerja sebagai pekerja seks komersial memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya kanker serviks.<sup>25</sup> Hal ini berkaitan dengan hasil penelitian Merkuria, M *et al* yang menyatakan bahwa dari 422 wanita yang melakukan skrining IVA test, 23,5% diantaranya ditemukan positif. Dari 23,5% yang didiagnosis positif, sekitar 10,1% teridentifikasi *High grade lesions*. Pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa adanya hubungan yang bermakna antara memiliki pasangan seksual lebih dari satu dengan kejadian kanker serviks.<sup>52</sup> Dikarenakan penelitian ini hanya berdasarkan temuan rekam medik, maka peneliti tidak mendapatkan informasi lebih lanjut mengenai riwayat pekerjaan pasien sebelumnya, kebiasaan pasien dan pasangan, atau mengenai beberapa informasi penting terkait penyebab atau risiko terjadinya kanker serviks itu sendiri. Hal ini menjadi salah satu pertimbangan mengapa pasien dengan pekerjaan PSK lebih sedikit ditemukan pada penelitian ini.

Berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) 2014 kanker serviks dapat diklasifikasikan berdasarkan temuan histopatologi menjadi *squamous cell tumors and precursor, glandular tumours and precursor*, dan *adenosquamous carcinoma*.<sup>7</sup> Pada tabel 4.4 menunjukkan bahwa dari 26 sampel ditemukan tipe SCC merupakan tipe kanker serviks yang paling banyak ditemukan yaitu sebanyak 15 sampel (57,6%) dan yang paling sedikit adalah ADC yaitu sebanyak 11 sampel (42,3%). Pada penelitian ini, dari 26 sampel tidak ditemukan tipe keganasan ASC. Berdasarkan teori, diketahui bahwa kejadian kanker serviks tipe ASC merupakan tipe keganasan yang paling jarang terjadi dengan angka kejadian kurang dari 6/100.000 pasien terdiagnosis kanker serviks, dimana tipe SCC merupakan jenis keganasan yang paling sering ditemukan dengan persentase 75-80%, disusul dengan ADC dan ASC dengan persentase 15-20% dimana prevalensi ASC hanya 3-10% saja.<sup>53</sup>

Kanker serviks memiliki tingkat kelangsungan hidup sebesar 40-50% jika diobati dengan pembedahan, namun tingkat kekambuhan lokal 84-75% pada kurun waktu 3-5 tahun.<sup>6</sup> Berdasarkan teoritis menyatakan bahwa nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit memiliki peran dalam keagresifan sel kanker.

Berdasarkan tabel 4.5 dan tabel 4.6 menunjukkan bahwa gambaran histopatologi nekrosis dan neovaskularisasi ditemukan sebanyak 14 sampel (53,8%) dan 19 sampel (73%). Sedangkan gambaran histopatologi reaksi limfosit ditemukan sebanyak 17 sampel (65,4%). Pada tabel 4.8 dan tabel 4.9 menunjukkan bahwa nekrosis lebih banyak ditemukan pada ADC dan neovaskularisasi lebih banyak ditemukan pada SSC. Pada tabel 4.10 menunjukkan bahwa reaksi limfosit lebih banyak ditemukan pada tipe SSC. Berdasarkan *National Cancer Institute* menjelaskan bahwa selain dari faktor usia, kecepatan diagnosis dan pengobatan, stadium kanker, *Immunocompromised*, tipe dari kanker serviks juga merupakan salah satu faktor untuk menentukan prognosis.<sup>54</sup>

Berdasarkan teoritis, ADC memiliki prognostik yang lebih buruk daripada SCC, hal ini dikarenakan metastasis ADC lebih progresif dan memiliki tingkat kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan SCC.<sup>8</sup> Pada penelitian ini temuan nekrosis lebih banyak ditemukan pada ADC dan neovaskularisasi lebih banyak ditemukan pada SCC, khususnya SCC tipe *poorly differentiated* dan *Undifferentiated*. Hal ini berkaitan dengan hasil penelitian Aijan, M *et al* dengan mengevaluasi ekspresi CD34 sebagai penanda angiogenesis pada kanker serviks dan ditemukan bahwa angiogenesis lebih banyak ditemukan pada kanker serviks tipe SCC grading *Undifferentiated carcinomas*.<sup>55</sup>

Namun jika meninjau dari banyaknya temuan neovaskularisasi pada setiap satuan slide, maka lebih banyak ditemukan pada tipe ADC. Akan tetapi pada penelitian ini hanya sebatas menilai ada atau tidaknya temuan neovaskularisasi tanpa menilai seberapa banyak temuan neovaskularisasi yang ditemukan. Seperti yang diketahui bahwa neovaskularisasi juga dapat disebabkan oleh nekrosis dengan mengaktivasi VEGF.<sup>44</sup> Maka dengan adanya nekrosis, neovaskularisasi akan lebih banyak ditemukan. Hal ini berkaitan dengan hasil penelitian Jannati *et al* ditemukan nilai *P-value* 0,03 yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara nekrosis dengan neovaskularisasi.<sup>56</sup> Neovaskularisasi sendiri memiliki potensi atas keagresifan perkembangan sel kanker, semakin banyak ditemukan neovaskularisasi maka semakin buruk prognosinya.

Di sisi lain, pada penelitian ini reaksi limfosit lebih banyak ditemukan pada kanker serviks tipe SSC. Secara teori dengan adanya infiltrasi limfosit dapat menghambat progresivitas sel keganasan.<sup>46</sup> Maka dapat dikaitkan bahwa dengan adanya reaksi limfosit, sistem imunitas akan lebih aktif untuk melawan sel kanker sehingga prognostik pada pasien akan lebih baik. Menurut Merino, JM *et al* respon imun memiliki peran penting untuk mengeliminasi sel-sel kanker dan menyarankan untuk menggunakan imunoterapi sebagai salah satu kandidat pengobatan. Hal ini dikarenakan dengan tidak adanya sistem imun yang baik dapat mendorong kecepatan perkembangan suatu keganasan.<sup>57</sup> Namun pada hasil penelitian Marzuki, A *et al* ditemukan nilai *P-value* 0,76 (*p-value* >0,05) yang dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat keganasan dengan reaksi limfosit pada penderita kanker serviks.<sup>58</sup>

Pada tabel 4.8, dan 4.9 berdasarkan hasil statistik, dengan menggunakan uji *Chi-square* didapatkan hasil *Asymptotic significance (2-sided)* yaitu 0,014 (*p-value* <0,05) dan 0,973 (*p-value* >0,05) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara nekrosis dengan berbagai tipe histopatologi kanker serviks dan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara neovaskularisasi dengan berbagai tipe histopatologi kanker serviks. Berdasarkan tabel 4.10 dikarenakan *Expected count* lebih dari 20% maka dilakukan uji alternatif *Chi-square* dengan uji *Fisher exact* dan didapatkan hasil *Exact sig (2-sided)* yaitu 0,014 (*p-value* <0,05) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara reaksi limfosit dengan gambaran histopatologi kanker serviks.

### 4.3 Keterbatasan Penelitian

Adapun keterbatasan dalam penelitian ini adalah:

1. Tipe histopatologi kanker serviks hanya terdiri dari dua tipe saja.
2. Sampel dalam penelitian ini hanya terdiri dari 26 sampel.
3. Penelitian ini hanya sebatas menilai ada atau tidaknya temuan nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada histopatologi kanker serviks.
4. Sedikitnya jurnal pendukung mengenai hubungan nekrosis dengan tingkat keparahan kanker serviks.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian mengenai hubungan nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks pada tahun 2017-2022 di RSUD Vina Estetika Medan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Jumlah pasien yang terdiagnosis kanker serviks di RSUD Vina Estetika Medan pada tahun 2017-2022 adalah sebanyak 40 pasien.
2. Kanker serviks tipe SSC lebih banyak ditemukan daripada ADC.
3. Kanker serviks lebih sering terjadi pada rentan usia 51-60 tahun, status sudah menikah, dan bekerja sebagai ibu rumah tangga.
4. Berdasarkan hasil temuan pemeriksaan rekam medis dan slide histopatologi kanker serviks ditemukan nekrosis sebanyak 14 sampel.
5. Berdasarkan hasil temuan pemeriksaan rekam medis dan slide histopatologi kanker serviks ditemukan neovaskularisasi sebanyak 19 sampel.
6. Berdasarkan hasil temuan pemeriksaan rekam medis dan slide histopatologi kanker serviks ditemukan reaksi limfosit sebanyak 17 sampel.
7. Temuan nekrosis lebih banyak ditemukan pada kanker serviks tipe ADC dan temuan neovaskularisasi dan reaksi limfosit lebih banyak ditemukan pada tipe SCC.
8. Nekrosis dan neovaskularisasi memiliki peran dalam meningkatkan progresifitas sel kanker, sedangkan reaksi limfosit memiliki peran dalam *immunosurveillance* untuk melawan sel kanker. Maka dengan adanya temuan nekrosis dan neovaskularisasi prognostik pada pasien lebih buruk, sedangkan dengan adanya temuan reaksi limfosit memiliki prognostik yang lebih baik.
9. Terdapat hubungan yang signifikan antara nekrosis dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks.

10. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara neovaskularisasi pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks.

## **5.2 Saran**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan untuk menilai hubungan antara nekrosis dengan neovaskularisasi pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks.
2. Untuk penelitian selanjutnya disarankan agar jumlah sampel lebih banyak sehingga hasil penelitian lebih akurat.
3. Penelitian mengenai hubungan antara nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit juga dapat dilakukan untuk jenis kanker lainnya.
4. Penelitian ini juga dapat dilanjutkan dengan menilai apakah ada hubungan antara usia dengan keluasan area nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada kejadian kanker.
5. Serta disarankan untuk melakukan penilaian keluasan nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit secara objektif baik menggunakan rumus atau dengan metode lainnya yang sudah distandarisasi, sehingga meminimalisir terjadinya bias.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Indonesia KKR. Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks. 2017:1-10.
2. Pangribowo S. Beban Kanker di Indonesia. Pusat Data Dan Info Kesehat Kementerian Kesehat RI. 2019:1-16.
3. Kementrian Kesehatan RI. Penyakit Kanker di Indonesia: Direktorat Jendral P2P. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2019:12-13. <http://p2p.kemkes.go.id/2019/01/31/>.
4. Nanjar II. Karakteristik penderita kanker serviks pada pasien rawat inap di rsud dr. pirngadi medan tahun 2016 - 2018 skripsi. 2020.
5. Yasmon D. Patogenesis Human Papillomavirus (HPV) pada Kanker Serviks. Evriarti, An. *J Biotek Medisiana Indones*. 2019;8.1:23-32. doi:<https://doi.org/10.22435/jbmi.v8i1.2580>
6. Fowler JR, Maani E V, Jack BW. Cervical Cancer. 2022:1-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431093/>.
7. Nechifor-Boilă, Adela; Cotoi, Ovidiu S.; Cîmpean, Anca; Carașca C. Prevalence and Histopathological Characteristics of Cervical Cancer and Precursor Lesions in Mureș County: A Retrospective, Cohort Study. 2019:39-40.
8. Millea PJ, Holloway RL, Ph D. Cervical Cancer: Evaluation and Management. 2018;7:449-454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29671552/>.
9. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*. 2018;32(19-20):1267-1284. doi:10.1101/GAD.314617.118
10. MacGregor DP. Anatomical pathology. *Med J Aust*. 2022;176(1):7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557627/>.
11. Histologi D, Kedokteran F, Universitas K, Yogyakarta M. Limfosit pada Kanker Serviks Jenis Squamous Cell Carcinoma. *J Apoptosis*. 2014;1(2):112-116.
12. Katayama Y, Uchino J, Chihara Y, et al. Tumor neovascularization and developments in therapeutics. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3). doi:10.3390/cancers11030316
13. Fu L, Du W, Cai M, Yao J, Zhao Y. The roles of tumor-associated macrophages in tumor angiogenesis and metastasis. *Cell Immunol*. 2020;353(May):104119. doi:10.1016/j.cellimm.2020.104119
14. Schunke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus: Atlas Anatomi Manusia*. 5th ed. (Atmodjo WL, ed.). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2021.

15. Nowakowski A, Cybulski M, Buda I, et al. Cervical Cancer Histology, Staging and Survival before and after Implementation of Organised Cervical Screening Programme in Poland. *PLoS One*. 2016;11(5):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0155849
16. Okunade KS. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Physiol Behav*. 2021;176(1):139-148. doi:10.1080/01443615.2019.1634030.Human
17. Carroll K, Morse S, Mietzner T, Miller S. *Mikrobiologi Kedokteran*. 27th ed. (Allen, Handoko C, Agustina L, Sonia, eds.). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2016.
18. Goering R, Dockrell H, Zuckerman M, Chiodini P. *MIMS: Mikrobiologi Medis*. 6th ed. (Mardiastuti, Sjatha F, Kusumaningrum A, Anna Rozaliyani, eds.). Singapore: Elsevier; 2019.
19. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chinese J Cancer Res*. 2020;32(6):720-728. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05
20. Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(2):166-174. doi:10.1016/j.soncn.2019.02.003
21. Volkova L V., Pashov AI, Omelchuk NN. Cervical carcinoma: Oncobiology and biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):1-22. doi:10.3390/ijms222212571
22. National Cancer Institute. Cervical Cancer - Cancer Stat Facts. *SEER Cancer Stat Facts Cerv Cancer*. 2017:1. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>.
23. Klatt E. *Robbins and Cotran Atlas of Pathology*. 3rd ed. China: Elsevier; 2015.
24. Stolnicu, S. Cervical Adenosquamous Carcinoma: Detailed Analysis of Morphology, Immunohistochemical Profile, and Outcome in 59 cases. *Physiol Behav*. 2019;176(3):139-148. doi:10.1038/s41379-018-0123-6.
25. Zacharis K, Messini CI, Anifandis G, Koukoulis G, Satra M, Daponte A. Human papilloma virus (HPV) and fertilization: A mini review. *Med*. 2018;54(4):1-7. doi:10.3390/medicina54040050
26. Sabella C. Human papillomavirus. *5-Minute Pediatr Consult 8th Ed*. 2018:456-457. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/>.
27. Preci DP, Almeida A, Weiler AL, And MLMF. Oxidative damage and antioxidants in cervical cancer. 2020;31(2):1-5. doi:http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001587
28. Issn O. Revista de investigación clínica Standard Treatment with

- Bevacizumab as Targeted Therapy in Cervical Cancer. 2021;72:1-6. doi:<https://doi.org/10.24875/ric.20000061>
29. Kumar, Abbas, Aster. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Canada: Elsevier; 2013.
  30. Thomsen LT, Kjær SK, Munk C, Frederiksen K, Ørnskov D, Waldstrøm M. Clinical performance of human papillomavirus (HPV) testing versus cytology for cervical cancer screening: Results of a large danish implementation study. *Clin Epidemiol*. 2020;12:203-213. doi:10.2147/CLEP.S243546
  31. Fitriatuzzakiyyah N, Sinuraya RK, Puspitasari IM. Cancer Therapy with Radiation: The Basic Concept of Radiotherapy and Its Development in Indonesia. *Indones J Clin Pharm*. 2017;6(4):311-320. doi:10.15416/ijcp.2017.6.4.311
  32. Smola S. Immunopathogenesis of HPV-associated cancers and prospects for immunotherapy. *Viruses*. 2017;9(9). doi:10.3390/v9090254
  33. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Med*. 2018;7(10):5217-5236. doi:10.1002/cam4.1501
  34. Gallego LS, Dominguez A, Parmar M. Human Papilloma Virus Vaccine. 2022;18:1-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562186/>.
  35. Suwendar, Fudholi A, Andayani TM, Sastramihardja HS. Kualitas Hidup Penderita Kanker Serviks Berdasarkan. *JIF Farmasyifa*. 2016;2(2):111-117.
  36. Amant F, Berveiller P, Boere IA, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: Guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1601-1612. doi:10.1093/annonc/mdz228
  37. World Health Organization (WHO). Cervical cancer 22. 2022;2022(February):1-7. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
  38. Pan X, Yang W, Wen Z, Li F, Tong L, Tang W. Does adenocarcinoma have a worse prognosis than squamous cell carcinoma in patients with cervical cancer? A real-world study with a propensity score matching analysis. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(6):1-12. doi:10.3802/jgo.2020.31.e80
  39. Tonnus W, Meyer C, Paliege A, et al. The pathological features of regulated necrosis. *J Pathol*. 2019;247(5):697-707. doi:10.1002/path.5248
  40. Huether S, McCance K, Brashers V. *Buku Ajar Patofisiologi*. 6th ed. (Soeatmadji DW, Ratnawati R, Sujuti H, eds.). Indonesia: Elsevier; 2017.
  41. Silbernagl S, Lang F. *Patofisiologi*. 3rd ed. (Iskandar M, Susanti F, Agustina L, eds.). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2018.

42. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455-467.
43. Chen J, Liu A, Wang Z, et al. LINC00173.v1 promotes angiogenesis and progression of lung squamous cell carcinoma by sponging miR-511-5p to regulate VEGFA expression. *Mol Cancer*. 2020;19(1):1-19. doi:10.1186/s12943-020-01217-2
44. Banasil J, Copstead E. *Pathophysiology*. 6th ed. Elsevier Inc; 2013.
45. Sha J, Du J, Yang J, Hu X, Li L. Changes of serum levels of tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptor (SIL 2R) in patients with cervical cancer and their clinical significance. *Am J Transl Res*. 2021;13(6):6599-6604.
46. Novitasari, Ketut Mulyadi LPLIM. Hubungan derajat diferensiasi dan tingkat kedalaman invasi tumor terhadap densitas sel limfosit T CD3+ dan limfosit B CD20+ pada adenokarsinoma kolorektal. *Dep Patol Anat Fak Kedokteran, Univ Udayana*. 2017;Vol 26 No2(2). <https://majalahpatologiindonesia.com/p/index.php/patologi/article/view/250>
47. Dahlan S. *Statistik Untuk Kedokteran Dan Kesehatan*. 6th ed. Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2014.
48. Society AC. Key Statistic for Cervical Cancer. 2022. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/about/key-statistics.html>.
49. Sab'ngatun S, Riawati D. Hubungan Antara Usia Dengan Deteksi Dini Kanker Serviks Metode Iva. *Avicenna J Heal Res*. 2019;2(2):104-110. doi:10.36419/avicenna.v2i2.306
50. Surbakti E, Simare-mare SA, Sembiring A. Hubungan Karakteristik, Riwayat Keluarga Dan Pengetahuan Pada Ibu Yang Menderita Kanker Serviks Dalam Keterlambatan Mencari Pengobatan Kepelayanan Kesehatan. *Colostrum J Kebidanan*. 2020;1(2):35-48. doi:10.36911/colostrum.v1i2.691
51. Retno Winarti SH. Gambaran Tingkat Pengetahuan Ibu Tentang Penyakit Kanker Serviks Di Wilayah Jakarta Timur. *J Ilm Keperawatan Altruistik*. 2020;3(1):1-15. doi:10.48079/vol3.iss1.43
52. Mekuria M, Edosa K, Endashaw M, et al. Prevalence of Cervical Cancer and Associated Factors Among Women Attended Cervical Cancer Screening Center at Gahandi Memorial Hospital, Ethiopia. *Cancer Inform*. 2021;20. doi:10.1177/11769351211068431
53. Yordanov A, Kostov S, Slavchev S, et al. Adenosquamous carcinoma of the uterine cervix – impact of histology on clinical management. *Cancer Manag Res*. 2021;13:4979-4986. doi:10.2147/CMAR.S311326

54. National Cancer Institute. Cervical Cancer Prognosis and Survival Rates. 2022. <https://www.cancer.gov/types/cervical/survival>.
55. Mohsin Aijaz KA and VM. Evaluation of angiogenesis in cervical cancer using CD34 as a biomarker and its correlation with pathoanatomical features. 2021;6(1). doi:<https://doi.org/10.17352/acp.000023>
56. Utami IJ, Indrayanti. Hubungan antara Cell Death dengan Vaskularisasi dan Reaksi Limfosit Squamous Cell Carcinoma Kanker Serviks. *J UMY*. 2020:1-15.
57. Manzo-Merino J, Del-Toro-Arreola S, Rocha-Zavaleta L, Peralta-Zaragoza Ó, Jiménez-Lima R, Madrid-Marina V. Immunology of Cervical Cancer. *Rev Invest Clin*. 2020;72(4):188-197. doi:10.24875/RIC.20000057
58. Marzuki A, Hanafi R, Oktaviyanti IK. Keganasan Kanker Serviks Di Rsud Ulin Banjarmasin Periode Januari-Desember 2013. 2013:41-49.

**LAMPIRAN****Lampiran 1 Lembar *Informed Consent*****INFORMED CONSENT  
(LEMBAR PERSETUJUAN RESPONDEN)**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :

Umur :

Alamat :

No. Hp :

Menyatakan bersedia menjadi responden kepada:

Nama : Qurratu Kasturi Jml

NPM : 1908260176

Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Untuk melakukan penelitian dengan judul **“Hubungan nekrosis, neovaskularisasi, dan reaksi limfosit pada berbagai tipe histopatologi kanker serviks”**. Setelah mengetahui dan menyadari sepenuhnya risiko yang mungkin terjadi, dengan ini saya menyatakan bersedia dengan sukarela memfasilitasi peneliti berupa slide histopatologi sebagai subjek penelitian tersebut. Jika sewaktu-waktu ingin berhenti, saya berhak untuk tidak melanjutkan keikutsertaan saya terhadap penelitian ini tanpa ada sanksi apapun.

Medan, 2022

(.....)

## Lampiran 2 Ethical Clearance



**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
**HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**  
**FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
**DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL**  
**"ETHICAL APPROVAL"**  
 No : 872KEPK/FKUMSU/2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
 The Research protocol proposed by

**Peneliti Utama** : Qurratu Kasturi Jmi  
 Principal in investigator

**Nama Institusi** : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  
 Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

**Dengan Judul**  
 Title

**"HUBUNGAN ANTARA NEKROSIS, NEOVASKULARISASI, DAN REAKSI LIMFOSIT PADA BERBAGAI TIPE HISTOPATOLOGI KANKER SERVIKS"**

**"THE CORRELATION BETWEEN NECROSIS, NEOVASCULARIZATION, AND LYMPHOCYTE REACTIONS IN DIFFERENT TYPES OF CERVICAL CANCER HISTOPATHOLOGY"**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah  
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan  
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 06 September 2022 sampai dengan tanggal 06 September 2023  
 The declaration of ethics applies during the periode September 06, 2022 until September 06 2023



06 September 2022  
 Ketua  
 Dr. Soehadly, MKT

### Lampiran 3 Surat Izin Penelitian



**MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI MUHAMMADIYAH  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI**

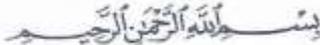
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 - 7333182 Ext. 20 Fax (061) 7353488  
Website: www.umhu.ac.id, E-mail: ft.umhu@yahoo.com  
Bankir: Bank Syariah Mandiri, Bank Sukopin, Bank Mandiri, Bank BNI 1946, Bank Sumut.

---

No. : 02/ Bagian.Patologi Anatomi/FK UMSU/2022      Medan, 04 Jumadil Awal 1444 H  
 Lampiran : -      28 November 2022 M  
 Hal : Surat Selesai Penelitian

Kepada : Yth. Sdri  
**Qurratu Kasturi Jml**

Di Tempat

  
 Assalamu'alaikum wr.wb

Ba'da salam semoga saudara selalu dalam keadaan sehat wal'afiat dan selalu dalam  
 lindungan Allah SWT dalam menjalankan aktifitas sehari-hari , amin.  
 Bersama surat ini kami sampaikan bahwa :

Nama : Qurratu Kasturi Jml  
 Npm : 1908260176  
 Judul Skripsi : Hubungan antara Nekrosis, Neovaskularisasi, dan Reaksi Limfosit pada  
 Berbagai Tipe Histopatologi Kanker Serviks

Telah selesai melakukan penelitian di Laboratorium Patologi Anatomi FK UMSU.  
 Demikian kami sampaikan, agar kiranya surat ini dapat digunakan sebagaimana mestinya,  
 Atas perhatiannya kami ucapkan terimakasih

Medan, 28 November 2022  
 Kepala Bagian Patologi Anatomi FK UMSU

  
 Dr. dr. Humairah Medina Iza Lubis, M.Ked.(PA), Sp. PA

#### Lampiran 4 Data Induk Penelitian

No	Nama Inisial	Status	Pekerjaan	Usia (Tahun)	Kasus	Tahun
1	AP	SM	IRT	35	KS	2017
2	ADM	SM	IRT	63	KS	2017
3	VER	SM	IRT	52	KS	2017
4	ANP	SM	IRT	56	KS	2017
5	WR	SM	IRT	43	KS	2018
6	FIP	BM	PS	53	KS	2018
7	MD	SM	IRT	64	KS	2018
8	YC	SM	IRT	61	KS	2018
9	F	SM	PS	54	KS	2018
10	SGL	BM	PS	59	KS	2018
11	NF	SM	IRT	44	KS	2019
12	IM	SM	IRT	48	KS	2019
13	SDP	SM	IRT	63	KS	2019
14	CIK	SM	IRT	37	KS	2019
15	RF	SM	IRT	62	KS	2019
16	RKM	BM	PS	58	KS	2020
17	AMP	SM	PS	51	KS	2020
18	PAA	SM	IRT	56	KS	2020
19	SZI	SM	IRT	62	KS	2020
20	NK	SM	PS	61	KS	2020
21	YR	SM	IRT	47	KS	2020
22	TAU	BM	IRT	63	KS	2020
23	HF	SM	IRT	43	KS	2020
24	ITA	SM	IRT	55	KS	2020
25	DWT	SM	PS	61	KS	2021
26	URP	SM	PS	57	KS	2021
27	SF	SM	PS	36	KS	2021
28	MAS	BM	IRT	48	KS	2021
29	APR	SM	IRT	59	KS	2021
30	NJ	SM	IRT	44	KS	2021
31	RH	SM	IRT	46	KS	2021
32	DS	SM	IRT	57	KS	2022
33	KMH	SM	IRT	46	KS	2022
34	IM	SM	IRT	59	KS	2022
35	AFW	SM	IRT	48	KS	2022
36	RHK	BM	IRT	57	KS	2022
37	AA	SM	PS	47	KS	2022
38	NSK	SM	IRT	34	KS	2022
39	PAP	SM	PS	46	KS	2022
40	RK	BM	IRT	59	KS	2022

### Lampiran 5 Master Data

No	Tipe Histopatologi Kanker Serviks	Nekrosis	Neovaskularisasi	Reaksi Limfosit
1	1	1	1	1
2	1	1	1	1
3	1	1	1	1
4	1	1	1	1
5	1	1	2	1
6	1	2	2	1
7	1	2	2	1
8	1	2	2	1
9	1	2	2	1
10	1	2	2	1
11	1	2	2	1
12	1	2	2	1
13	1	2	2	1
14	1	2	2	2
15	1	2	2	2
16	2	1	1	1
17	2	1	1	1
18	2	1	1	1
19	2	1	1	1
20	2	1	1	2
21	2	1	1	2
22	2	1	1	2
23	2	1	1	2
24	2	1	2	2
25	2	2	2	2
26	2	2	2	2

## Lampiran 6 Data Statistik SPSS

### DATA UJI STATISTIK SPSS

#### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Nekrosis * Tipe Histopatologi Kanker Serviks	26	100.0%	0	0.0%	26	100.0%

#### Nekrosis \* Tipe Histopatologi Kanker Serviks Crosstabulation

		Tipe Histopatologi Kanker Serviks			
		SCC	ADC	Total	
Nekrosis	Nekrosis +	Count	5	9	14
		Expected Count	8.1	5.9	14.0
	Nekrosis -	Count	10	2	12
		Expected Count	6.9	5.1	12.0
Total		Count	15	11	26
		Expected Count	15.0	11.0	26.0

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.003 <sup>a</sup>	1	.014		
Continuity Correction <sup>b</sup>	4.210	1	.040		
Likelihood Ratio	6.363	1	.012		
Fisher's Exact Test				.021	.019
Linear-by-Linear Association	5.772	1	.016		
N of Valid Cases	26				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.08.

b. Computed only for a 2x2 table

### Case Processing Summary

	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Neovaskularisasi * Berbagai Tipe Histopatologi Kanker Serviks	26	100.0%	0	0.0%	26	100.0%

### Neovaskularisasi \* Berbagai Tipe Histopatologi Kanker Serviks Crosstabulation

				Tipe Histopatologi Kanker Serviks		Total
				SSC	ADC	
Neovaskularisasi	+	Count	11	8	19	
		Expected Count	11.0	8.0	19.0	
	-	Count	4	3	7	
		Expected Count	4.0	3.0	7.0	
Total		Count	15	11	26	
		Expected Count	15.0	11.0	26.0	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.001 <sup>a</sup>	1	.973		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.001	1	.973		
Fisher's Exact Test				1.000	.655
Linear-by-Linear Association	.001	1	.973		
N of Valid Cases	26				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.96.

b. Computed only for a 2x2 table

### Case Processing Summary

		Valid		Cases Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
		Reaksi Limfosit * Tipe Histopatologi Kanker Serviks	26	100.0%	0	0.0%	26

### Reaksi Limfosit \* Tipe Histopatologi Kanker Serviks Crosstabulation

			Tipe Histopatologi Kanker Serviks		
			SCC	ADC	Total
Reaksi Limfosit	Reaksi Limfosit +	Count	13	4	17
		Expected Count	9.8	7.2	17.0
	Reaksi Limfosit -	Count	2	7	9
		Expected Count	5.2	3.8	9.0
Total		Count	15	11	26
		Expected Count	15.0	11.0	26.0

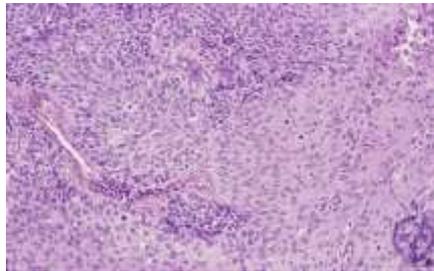
### Chi-Square Tests

		Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson	Chi-Square	7.095 <sup>a</sup>	1	.008		
Continuity	Correction <sup>b</sup>	5.047	1	.025		
Likelihood Ratio		7.341	1	.007		
Fisher's	Exact Test				.014	.012
Linear-by-Linear	Association	6.822	1	.009		
N of Valid Cases		26				

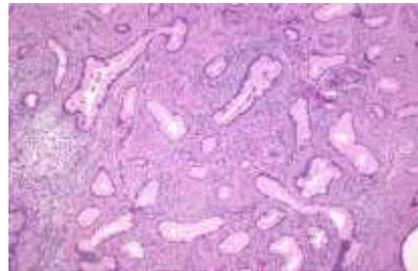
a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.81.

b. Computed only for a 2x2 table

**Lampiran 7 Dokumentasi**



Kanker serviks tipe SSC



Kanker serviks tipe ADC



(Reasi Limfosit)



(Nekrosis)



(Neovaskularisasi)

