

SKRIPSI

**HUBUNGAN USIA DENGAN TIPE DAN DERAJAT
HISTOPATOLOGIS KEJADIAN KANKER SERVIKS**



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

RAIHANA PUTRI ZEFINA

1908260161

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2023**

**HUBUNGAN USIA DENGAN TIPE DAN DERAJAT
HISTOPATOLOGIS KEJADIAN KANKER SERVIKS**

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



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :
RAIHANA PUTRI ZEFINA
1908260161

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2023**

LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBINGAN

**UMSU**
Unggul | Cerdas | Terpercaya
Bisa mengawasi surat ini agar diketahui nomor dan tanggalnya

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/2019
Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488
<http://fk.umsu.ac.id> fk@umsu.ac.id [fumsu](#) [umsu](#) [umsu](#) [umsu](#)

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : Raihana Putri Zefina
NPM : 1908260161
Prodi / Bagian : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Hubungan Usia dengan Tipe dan Derajat Histopatologis Kejadian Kanker Serviks

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian
Medan, 29 Desember 2022

Pembimbing


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

UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

CS Scanned with CamScanner

HALAMAN PENGESAHAN



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya
Bisa berprestasi untuk Allah, untuk bangsa, untuk dunia dan untuk negeri

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/IBAN-PT/Akred/PT/02/2019
Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488
<http://fk.umsu.ac.id> 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.linkedin.com/umsumedan)



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Raihana Putri Zefina
NPM : 1908260161
Judul : Hubungan Usia dengan Tipe dan Derajat Histopatologis Kejadian Kanker Serviks

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian 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)
NIDN: 0115077401

Penguji 1

dr. Rini Syahfani Harahap, M.
Ked(PA), Sp. PA

Penguji 2

dr. Muhammad Jalaluddin Assuyuthi
(Zhalil, MKedAn, SpAn)



Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti M.Pd.Ked)
NIDN: 0106098201

Ditetapkan di : Medan
Tanggal : Sabtu, 14 Januari 2023

HALAMAN PERNYATAAN ORISINIL

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Raihana Putri Zefina

NPM : 1908260161

Judul Skripsi : Hubungan Usia dengan Tipe dan Derajat Histopatologi
Kejadian Kanker Serviks.

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

Yang menyatakan,

Raihana Putri Zefina

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah *Subhanahu Wata'ala* karena berkat rahmatNya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter
3. Dr.dr.Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA), Sp.PA, selaku Dosen Pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini
4. dr. Rini Syahrani Harahap, M.Ked(PA), SP.PA selaku Penguji yang memberikan banyak masukan dalam skripsi ini.
5. dr. Muhammad Jalaluddin Assuyuthi Chalil, M.Ked(AN), Sp.An selaku Penguji yang memberikan banyak masukan dalam skripsi ini.
6. dr. Febrina Dewi Pratiwi Lingga, Sp.KK selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Seluruh staff pengajar atau Dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah memberikan ilmu yang sangat bermanfaat bagi saya.
8. Teristimewa kepada orang tua yang sangat saya sayangi Ayahanda Ir. Ganggas Widjajanto dan Ibunda dr Maulina Mked(DV), Sp.DV yang senantiasa mendoakan dan selalu memberikan dukungan secara moril dan materil. Juga telah sabar menunggu saya selama masa proses dari awal memulai kuliah hingga sampai saat ini dengan berhasil mendapat gelar

sarjana ini. Terimakasih banyak atas dukungan dan kepercayaan penuh terhadap saya sebagai anak perempuan pertama didalam keluarga. Sehingga gelar sarjana ini menjadi gelar pertama yang dirasakan baik bagi diri saya dan juga bagi kedua orang tua saya. Semoga kedepannya gelar ini bisa bermanfaat bagi diri saya, bagi adik-adik saya, bagi keluarga dan juga bagi orang lain.

9. Saudara laki-laki, Raihan Muhammad Widjajanto terima kasih atas segala doa dan dukungannya serta bantuannya dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Bik idah dan Wak misdi yang telah membantu saya dalam penyajian makanan saat pengerjaan skripsi ini berlangsung
11. Diri saya sendiri yang mampu mengerjakan dan menyelesaikan tugas akhir ini, mampu berdiri dengan kuat disaat keadaan sedang tidak baik-baik saja dan tak pernah memutuskan untuk menyerah sesulit apa pun proses dan keadaan yang sedang dihadapi saat pembuatan skripsi ini.
12. Melvin Rizki yang menemani saya dari masa baik hingga buruk, yang penuh dengan kesabaran dan pengorbanan dalam membantu penyelesaian skripsi ini. Selalu memberikan saya pandangan yang jauh lebih baik terhadap masalah yang sedang dihadapi serta dukungan dan motivasi untuk selalu semangat menghadapi segala masalah dan akhirnya mampu menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih atas segalanya, selamat mengejar mimpi yang telah dirangkai sebegitu indahnya.
13. Tersabar Annissa Ambaravista yang memiliki peran besar dalam membantu saya dalam menyelesaikan skripsi saya dengan sabar mengajari SPSS hingga format dari skripsi ini. Diikuti dengan menemani saya mengerjakan skripsi diluar selama beberapa hari berturut-turut.
14. Teman satu kelompok bimbingan saya skripsi ciayoi yang terdiri dari Annissa Ambaravista Nasution, Reyhan Khaira Helmita Nasution dan Qurratu Kasturi Jml yang selalu membantu dan memberikan dukungan untuk menyelesaikan skripsi ini.
15. *My close partner* kaum healing yang terdiri dari Gathan Gufran, Annissa Ambaravista Nasution, Rizka Aulia Hanif dan Melvin Rizki Alhamed

untuk *healing* bersama melepas penat, dikala proses penyusunan skripsi ini berlangsung dan telah menyemangati saya dan memberikan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.

16. Seluruh teman sejawat angkatan 2019 dan semua pihak yang telah membantu dalam penulisan skripsi ini.
17. Tempat penelitian saya, yaitu RSUD VINA Estetika dan Laboratorium Prof. Najib Dahlan Lubis. Sp.PA(K) yang sudah memberikan izin kepada saya untuk dapat meneliti.
18. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu dalam kata pengantar ini.

Saya menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu kritik, saran, dan masukan yang membangun sangat saya harapkan.

Akhir kata, saya berharap Allah *Subhanahu Wata'ala* berkenan membalas kebaikan semua pihak yang telah membantu saya. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Medan,
Penulis,

Raihana Putri Zefina

HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI

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

Nama : Raihana Putri Zefina

NPM : 1908260161

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul: **Hubungan Usia dengan Tipe dan Derajat Histopatologis Kejadian Kanker Serviks** beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalihmedia/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.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 1 February 2023

Yang menyatakan,

(Raihana Putri Zefina)

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker serviks merupakan kanker ginekologi mematikan keempat yang paling umum dijumpai pada perempuan di seluruh dunia. Human Papilloma Virus akan menginfeksi sel epitel skuamosa yang belum matang pada squamous columnar junction pada anak usia muda, dimana lesi dapat menetap dan menyebabkan kanker. Kanker serviks memiliki tipe histopatologis yang paling umum adalah karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma. Dimana setiap tipe histopatologi memiliki derajat yang berbeda pada rentang usia yang berbeda. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan usia dengan tipe dan derajat histopatologi pada kejadian kanker serviks. **Metode:** Penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan restrospektif dengan desain penelitian *cross-sectional*. Jumlah sampel sebanyak 26 sampel dengan teknik pengambilan sampel *convenience sampling*. Data diperoleh dari rekam medik pasien kanker serviks untuk kategori usia. Kemudian, data dengan slide histopatologi pasien kanker serviks diamati dibawah mikroskop untuk melihat tipe dan derajat histopatologi kanker serviks. Analisis data menggunakan uji *fisher*. **Hasil:** Dari 26 sampel pada penelitian terdapat hasil penelitian yang menunjukkan terdapat hubungan usia dengan tipe histopatologi dengan ($p = 0,003$) ditemukan adenokarsinoma pada usia <50 tahun 9 sampel (34,6%) dan >50 tahun 3 sampel (11,5%). Sedangkan pada tipe karsinoma sel skuamosa pada usia >50 tahun 12 sampel (46,1%) dan <50 tahun 2 sampel (7,8%). Ditemukannya derajat ringan- sedang terjadi pada <50 tahun 9 sampel (34,6%) atau pun >50 tahun 9 sampel (34,6%) dan derajat berat pada usia >50 tahun 6 sampel (23%) dan <50 tahun 2 sampel (7,8%). Tidak terdapat hubungan usia dengan derajat histopatologi dengan ($p = 0,395$) **Kesimpulan:** Terdapat hubungan usia dengan tipe histopatologi dan tidak terdapat hubungan usia dengan derajat histopatologi dengan kejadian kanker serviks.

Kata Kunci: derajat, histopatologis, kanker serviks, tipe, usia

ABSTRACT

Background: Cervical cancer is the fourth most common deadly gynecological cancer found in women worldwide. Human Papilloma Virus will infect the immature squamous epithelial cells at the squamous columnar junction in young children, where the lesions can persist and cause cancer. Cervical cancer has the most common histopathology types are squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Each histopathology type has different degrees at different age ranges. This study aims to analyze the relationship between age and histopathology type and degree of cervical cancer. **Methods:** This study is an observational analytic study with retrospective approach with a cross-sectional design. The number of samples is 26 samples with multi-stage sampling technique. Data were obtained from medical records of cervical cancer patients for age category. The 26 histopathology slide preparations of cervical cancer patients were observed under a microscope to see the histopathology type and grade of cervical cancer. **Results:** From 26 samples. There are relation based on age and histopathology type, adenocarcinoma was found in the age <50 years 9 samples(34.6%) and >50 years 3 samples(11.5%). Whereas the squamous cell carcinoma found in the age >50 years 12 samples(46.1%) and <50 years 2 samples(7.8%). The histopathology grade mild-moderate degrees occur in <50 years within 9 samples(34.6%) or even >50 years 9 samples(34.6%) and severe degrees at ages >50 years 6 samples(23%) and < 50 years 2 samples(7.8%). There are no relation based on age with histopathology degrees. **Conclusion:** There is a relationship between age and histopathology type and there is no relationship between age and the histopathology degree of cervical cancer patients.

Keywords: age, cervical cancer, histopathology grade, histopathology type

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBINGAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI	vii
ABSTRAK	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	3
1.3 Tujuan penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat penelitian	4
1.4.1. Bagi peneliti	4
1.4.2 Bagi pembaca	4
1.4.3 Bagi pendidikan	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5

2.1 Serviks Uteri.....	5
2.1.1 Anatomi Serviks.....	5
2.1.2 Histologi Serviks.....	6
2.2 Kanker Serviks.....	6
2.2.1 Definisi Kanker Serviks.....	6
2.2.2 Epidemiologi Kanker Serviks.....	7
2.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko Kanker Serviks.....	8
2.2.4 Deteksi Dini Kanker Serviks.....	13
2.2.5 Patofisiologi Kanker Serviks.....	15
2.2.6 Diagnosis Kanker Serviks.....	16
2.2.7 Gambaran Histopatologi.....	17
2.2.8 Tatalaksana Kanker Serviks.....	22
2.3 Hubungan antara Usia dengan Tipe dan Derajat Histopatologi pada Pasien Kanker Serviks.....	24
2.4 Kerangka Teori.....	25
2.5 Kerangka Konsep.....	26
2.6 Hipotesis.....	26
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	27
3.1 Definisi Operasional.....	27
3.2 Jenis Penelitian.....	28
3.3 Waktu dan Tempat.....	28
3.3.1 Waktu Penelitian.....	28
3.3.2 Lokasi Penelitian.....	28
3.4 Populasi dan Sampel.....	29
3.4.1 Populasi Penelitian.....	29

3.4.2 Sampel	29
3.4.3 Besar Sampel	29
3.5 Teknik Pengumpulan Data	30
3.6 Pengolahan dan Analisis Data	31
3.6.1 Pengelolahan Data	31
3.6.2 Analisis Data	31
3.7 Alur Penelitian	32
BAB 4 HASIL PENELITIAN	33
4.1 Hasil Penelitian	33
4.1.1 Analisis Univariat	33
4.1.1.1 Distribusi Kelompok Usia Pada Penyakit Kanker Serviks	33
4.1.1.2 Distribusi Tipe Histopatologi Kanker Serviks	34
4.1.1.3 Distribusi Derajat Kanker Serviks	34
4.1.2 Analisis Bivariat	34
4.1.2.1. Hubungan Usia dengan Tipe Histopatologi Kanker Serviks	34
4.1.2.2 Hubungan Usia dengan Derajat Histopatologi Kanker Serviks	35
4.2 Pembahasan	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	39
5.1 Kesimpulan	39
5.2 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
DAFTAR LAMPIRAN	48
Lampiran 1. Ethical Clearance	48
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian	49
Lampiran 3. Data Rekam Medis	50

Lampiran 4. Data Statistik SPSS	52
Lampiran 5. Dokumentasi	54
Lampiran 6. Riwayat Hidup Penulis	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Karsinoma Sel Skuamosa.....	22
Gambar 2.2 Adenokarsinoma berdiferensiasi buruk,.....	23
Gambar 2.3 Adenokarsinoma berdiferensiasi sedang.....	24
Gambar 2.4 Adenokarsinoma berdiferensiasi baik.....	24
Gambar 2.5 Adenosquamous carcinoma.....	25

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tipe histopatologi	18
Tabel 4.1.1.1 Distribusi Kelompok Usia Pada Penyakit Kanker Serviks	33
Tabel 4.1.1.2 Distribusi Tipe Histopatologi Kanker Serviks	34
Tabel 4.1.1.3 Distribusi Derajat Kanker Serviks	34
Tabel 4.1.2.1 Hubungan Usia dengan Tipe Histopatologi Kanker Serviks	34
Tabel 4.1.2.2 Hubungan Usia dengan Derajat Histopatologi Kanker Serviks	35

DAFTAR SINGKATAN

GLOBOCAN	: <i>Global Cancer Observatory</i>
HPV	: <i>Human Papillomavirus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
CIN	: <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IVA	: inspeksi viual asam asetat
pRb	: Protein Retinoblastoma
USG	: Ultrasonografi
BNO-IVP	: <i>Blass Nier Overzicht Intravenous Pyelogram</i>
MRI	: <i>Magnetic resonance imaging</i>
LEEP	: <i>Loop electrosurgical procedure</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kanker serviks merupakan kanker ginekologi mematikan keempat yang paling umum dijumpai pada perempuan di seluruh dunia.^{1,2} Tahun 2020 diperkirakan 604.000 dengan kasus baru dan 342.000 dengan kasus kematian, dimana 90% dari kasus tersebut di seluruh dunia diantaranya terjadi pada negara-negara yang memiliki penghasilan rendah ataupun menengah.³ Di Indonesia kanker serviks merupakan penyakit kanker dengan jumlah kedua terbesar setelah kanker payudara. Sesuai dengan data GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*) angka kejadian kanker serviks di Indonesia pada 2018 berkisar 32.469 kasus (17.2%) dengan angka kematian 18.279 (8.8%).⁴

Menurut *International Academy of Pathology* melaporkan bahwa kanker serviks mencapai dengan jumlah tertinggi dengan presentase 17,25% yang kemudian diikuti dengan kanker payudara sebanyak 12.2% pada 13 rumah sakit di Indonesia.⁵ Sebagian besar pasien berada di usia produktif kehidupan. Penyakit ini merupakan masalah utama baik dari segi ekonomi maupun kesehatan di negara Indonesia.⁶

Kanker serviks sebagian besar disebabkan oleh infeksi *Human Papillomavirus (HPV)* yang bersifat persisten. *International Agency for Research on Cancer* telah menetapkan terdapat 12 jenis *HPV* sebagai karsinogenik dari 200 jenis *HPV* lainnya, dimana presentasi dari *HPV16* terhitung 50% dan *HPV18* terhitung 10% berperan terhadap terjadinya kasus kanker serviks.⁶ *Human Papillomavirus* dikategorikan menjadi jenis virus strain yang bersiko rendah ataupun tinggi tergantung dengan potensi pada onkogeniknya.⁷ Virus ini dapat ditularkan melalui kontak seksual yang akan menyebabkan terjadinya lesi intraepitel skuamosa. HPV akan menginfeksi sel epitel skuamosa yang belum matang pada *squamocolumnar junction* pada anak usia muda. Lesi tersebut sebagian besar dapat hilang setelah 6-12 bulan dikarenakan intervensi dari sistem imunologi. Namun, sebagian kecil dari lesi ini dapat menetap dan nantinya akan menyebabkan kanker.⁸

Kejadian kanker serviks telah berkurang di negara maju dikarenakan adanya peningkatan skrining dan vaksinasi *HPV*. Tetapi penelitian yang dilakukan oleh Li *et al* (2021) melaporkan bahwa insidensi dari kanker serviks di Cina menunjukkan tren yang meningkat dan ditemukan pada usia yang lebih muda di tahun terakhir.⁹ Pada beberapa penelitian menemukan bahwa kanker serviks dijumpai pada usia 27 tahun dengan puncak terlihat pada usia 41-60 tahun. Usia rata-rata yang ditemukan adalah 48,6 tahun dan di Indonesia sendiri telah ditemukan pasien kanker didominasi oleh usia 41-60 dengan rata-rata usia 48 tahun yang dilakukan di Surabaya dari Maret hingga Agustus 2016.¹⁰

Jenis histologis kanker serviks setelah terinfeksi HPV yang paling umum merupakan karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma. Karsinoma sel skuamosa memiliki berbagai sub tipe termasuk karsinoma sel skuamosa berkeratin dan non-keratinizing serta jenis basaloid.¹¹ Dari penelitian yang telah dilakukan, gambaran histopatologi karsinoma sel skuamosa berkeratin dan non keratin memiliki usia puncak 41-50 tahun. Sedangkan usia rata-rata gambaran adenokarsinoma pada penelitian tersebut adalah kelompok usia 41-55 tahun.¹² Pada penelitian lain melaporkan hasil histopatologi sel skuamosa dengan presentasi 55% pada usia >50 tahun, dan gambaran histopatologi adenoskuamosa paling banyak ditemukan >50 tahun dengan presentasi 58%. Tipe selanjutnya yaitu adenoskuamosa karsinoma yang paling banyak terdapat pada usia 35-50 dengan presentasi 31%.¹³

Terdapat faktor risiko yang mempengaruhi angka kejadian kanker serviks, diantaranya status sosial ekonomi yang rendah, melakukan hubungan *intercourse* pada usia dini yaitu usia < 18 tahun, banyak pasangan seksual, *multiple pregnancies*, riwayat penyakit menular seksual dan mengkonsumsi kontrasepsi oral jangka panjang selama lebih dari 5 tahun dan merokok karena dapat menghancurkan sel *Deoxyribonucleic Acid (DNA)* di serviks yang berkontribusi pada perkembangan terjadinya kanker serviks. Faktor lain yang berperan adalah usia.^{6,8,15}

Pada masa pubertas, epitel endoserviks digantikan oleh epitel skuamosa yang belum matang hingga menjadi matang. Ini dikenal dengan zona transformasi

yang merupakan tempat paling umum sebagai perkembangan dari kanker serviks. Pada 94% wanita yang berusia kurang dari 25 tahun memiliki zona transformasi yang terletak di ektoserviks. Semakin bertambahnya usia maka proporsi tersebut mengalami penurunan kurang dari 2% setelah berusia 64 tahun. Jika zona transformasi terletak pada ektoserviks maka memiliki kemungkinan 1,8 kali lebih tinggi untuk ditemukannya lesi displastik.¹⁰

Semakin bertambahnya usia maka semakin menurun sistem imun maka prognosis akan semakin lebih buruk dimana tipe dan derajat histopatologi yang terdeteksi juga lebih buruk pada usia tua. Penelitian yang sudah dilakukan oleh beberapa peneliti menunjukkan bahwa *disease free survival* lebih lama pada kasus dengan karsinoma sel skuamosa (1,53 tahun) dibandingkan dengan gambar histopatologi tipe adenokarsinoma (1,51 tahun). Pasien dengan adenokarsinoma memiliki hasil kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan karsinoma sel skuamosa, terutama pada pasien dengan stadium lanjut dan menunjukkan dampak yang kuat dari adenokarsinoma dibandingkan dengan karsinoma sel skuamosa.¹⁴

Sampai saat ini, penelitian terkait usia dengan tingkat kejadian kanker serviks belum dilakukan pada lokasi yang akan diteliti. Dengan dilakukannya penelitian ini maka peneliti mengharapkan untuk ditemukannya tingkat kejadian kanker serviks serta menganalisis tipe dan derajat histopatologi yang paling sering terjadi pada usia yang telah ditetapkan.

Berdasarkan uraian yang telah disampaikan diatas, peneliti ingin mengetahui hubungan usia dengan tipe dan derajat histopatologis kejadian kanker serviks.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat disimpulkan bahwa permasalahan penelitian ini adalah bagaimanakah hubungan usia dengan tipe dan derajat histopatologis kejadian kanker serviks?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan antara usia dengan tipe dan derajat histopatologi kanker serviks.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui distribusi usia penderita kanker serviks.
2. Mengetahui distribusi tipe histopatologi kanker serviks.
3. Mengetahui distribusi derajat histopatologi berbagai tipe kanker serviks.
4. Menganalisis hubungan antara usia dengan tipe histopatologi kanker serviks.
5. Menganalisis hubungan antara usia dengan derajat histopatologi berbagai tipe kanker serviks.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1. Bagi peneliti

Penelitian ini dapat memberikan pengalaman serta meningkatkan pengetahuan dan wawasan mengenai hubungan usia dengan tipe dan derajat histopatologis kejadian kanker serviks

1.4.2 Bagi pembaca

Penelitian ini dapat menjadi tambahan pengetahuan para pembaca mengenai hubungan usia dengan tipe dan derajat histopatologis kejadian kanker serviks.

1.4.3 Bagi pendidikan

Penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi yang dapat dimanfaatkan untuk mengembangkan ilmu pengetahuan mengenai hubungan usia dengan tipe dan derajat histopatologis kejadian kanker serviks dan memberikan informasi tentang kejadian penyakit kanker serviks agar dapat direncanakan dan mengevaluasi program yang diperlukan untuk pencegahan dan pengendalian penyakit.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Serviks Uteri

2.1.1 Anatomi Serviks

Organ reproduktif pada panggul wanita meliputi uterus dan vagina. Organ uterus memiliki bentuk yang seperti buah pir terdiri dari panjang 7-8 cm yang memiliki dinding tebal, terletak diantara kandung kemih dan rektum.^{16,17} Uterus memiliki bagian organ yang terdiri dari korpus uteri dan serviks uteri yang keduanya disambung oleh isthmus uteri.¹⁸ Dinding dari corpus uteri terbagi menjadi *perimetrium*, *myometrium*, *endometrium*. Pada serviks terdapat bagian inferior uterus yang memiliki bentuk lebar disertai dengan saluran tengah yang sempit.¹⁶

Serviks atau dikenal dengan leher rahim merupakan sistem reproduksi perempuan yang terletak bagian paling bawah dari rahim yang memiliki struktur berbentuk silindris dengan panjang 2-3 cm yang terdiri dari stroma dan epitel.^{19,20} Pada serviks uteri terdapat 2 pembagian yaitu *porcio supravaginalis* yang masuk melalui isthmus ke bagian dalam serviks (*ostium anatomicum uteri internum*) lanjut ke dalam *cavum uteri* dan *portio vaginalis cervicis* yang meluas ke ruang vagina kemudian mengarah ke lumen pada os servikal eksterna ke dalam vagina.¹⁸ Pada ujung serviks berbentuk seperti kubah sehingga ia menonjol ke dalam vagina dan fornix yang kemudian terbentuk di sekitar tepi serviks tempat ia bergabung dengan dinding vagina.¹⁶ Terdapat kanal yang menghubungkan rongga rahim dengan lumen vagina masing-masing melalui os interna dan os eksterna yaitu kanal endoserviks.¹⁹

Terdapat zona transformasi di area serviks diantara *squamocolumnar junction* lama dan baru. Hampir semua kasus kanker serviks berasal dari zona transformasi yang berasal dari mukosa ektoserviks dan endoserviks.²⁰ Inspeksi dan hapusan dari serviks dapat menjadi pemeriksaan ginekologi yang berfungsi sebagai skrining pada wanita usia 20 tahun ke atas.¹⁸

2.1.2 Histologi Serviks

Serviks adalah bagian dari rahim yang lebih rendah dan merupakan ujung terminal dari uterus yang memiliki bentuk menonjol ke dalam vagina. Daerah serviks yang terdapat di sekitar ostium eksterna ditutupi oleh mukosa eksoservikal dengan epitel skuamosa berlapis non-keratin yang lapisan tersebut berlanjut ke vagina.^{21,22} Dinding serviks sebagian besar mengandung banyak serat elastis yang terdiri dari jaringan ikat kolagen padat dan hanya sedikit mengandung serat otot polos. Serviks sendiri memiliki gambaran histologis yang berbeda dari bagian rahimnya.²⁰ Terdapat mukosa endoserviks yang memiliki kelenjar serviks dengan bentuk besar dan merupakan epitel kolumnar sederhana yang terletak pada lamina propria. Epitel kolumnar sederhana juga melapisi lumen serviks yang berfungsi untuk mensekresi mukus.²²

Terdapat zona tranformasi di dalam serviks yang terletak dipersimpangan antara epitel skuamosa dan epitel kolumnar yang mensekresi mukus.²¹ Pada titik tengah dari siklus menstruasi atau sekitar waktu ovulasi, kelenjar serviks akan mengeluarkan cairan serosa yang berfungsi sebagai fasilitas masuknya spermatozoa ke dalam rahim. Kelenjar serviks akan menjadi lebih kental pada selama kehamilan yang berfungsi untuk menghalangi masuknya sperma dan mikroorganisme ke dalam rahim.²²

2.2 Kanker Serviks

2.2.1 Definisi Kanker Serviks

Kanker serviks adalah neoplasma ganas yang terdapat di daerah serviks.¹ Serviks terletak di sepertiga pada bagian bawah dari uterus yang memiliki bentuk silindris dan menonjol yang nantinya akan berhubungan dengan vagina melewati ostium uteri eksternum.²³ Penyakit ini dapat dicegah dan disembuhkan jika terdeteksi lebih dini dan diobati secara baik. Namun kanker serviks tetap menjadi salah satu kanker yang paling umum dan menduduki urutan keempat kanker pada wanita yang menyebabkan kematian.^{2,3,15}

Kanker serviks bisa ditegakkan dengan dilakukannya biopsi. Dari hasil biopsi akan diketahui tipe histopatologi yang diperlukan untuk menentukan jenis kanker serviks tersebut.⁶ Jenis histopatologi yang paling umum adalah sel skuamosa yang terdiri dari keratin dan non keratin. Terdapat juga jenis yang lain seperti adenokarsinoma dan karsinoma adenoskuamosa.^{5,25} Gambaran histopatologi dapat bervariasi sesuai kelompok usia, dimana dapat dilihat juga stadium klinis, subtipe histologi dan gradasi histologi.⁶

2.2.2 Epidemiologi Kanker Serviks

Pada tahun 2010, Kanker serviks menduduki posisi ketiga sebagai kanker paling umum di kalangan wanita di seluruh dunia.²⁶ Sekarang, kanker serviks merupakan kanker ginekologi memetakan keempat yang paling umum dijumpai setelah kanker payudara (24,5%), colorectum (9,4%) dan paru-paru (8,4%).^{4,26}

Kanker serviks masih menjadi masalah serta beban utama di dunia.²⁷ Pada tahun 2018 terdapat sekitar 570.000 kasus dan 311.000 angka kematian akibat kanker serviks.¹ Kasus kanker serviks mengalami peningkatan yaitu terdapat 604.127 kasus baru pada tahun 2020 dan lebih dari 341.831 kematian, dimana mewakili hampir 8% kematian yang diakibatkan oleh kanker setiap tahunnya.²⁸ Jumlah tahunan kanker serviks telah diperkirakan akan mengalami peningkatan dari 570.000 menjadi 700.000 antara tahun 2018 dan 2030 diikuti dengan jumlah kematian tahunan yang diperkirakan juga akan mengalami peningkatan dari 311.000 menjadi 400.000.³ Dari perkiraan kejadian dan kematian kanker serviks, sekitar lebih dari 85% dari mereka adalah muda, wanita yang berpendidikan rendah yang tinggal di negara rendah dan menengah.^{3,29} Terjadinya perkiraan yang tidak proporsional tersebut kemungkinan dikarenakan kurangnya akses skrining dan tingginya biaya vaksin HPV.⁶

Terdapat 5 negara di Asia yang menduduki peringkat teratas yang memiliki insidensi tertinggi pada kanker serviks adalah Indonesia (32.469 kasus baru, 51,99%), Thailand (8.622 kasus baru, 13,80%), Filipina (7.190 kasus baru, 11,51 %), Myanmar (6.472 kasus baru, terhitung 10,36%) dan Vietnam (4.177 kasus baru, terhitung 6,69%).³⁰ Kanker serviks sendiri di Indonesia menempati urutan kedua kanker pada wanita.²⁷ Sesuai dengan data GLOBOCAN (*Global*

Cancer Observatory) angka kejadian kanker serviks di Indonesia pada 2018 berkisar antara 32.469 kasus (17.2%) dengan angka kematian 18.279 (8.8%).⁴ Diproyeksikan kematian akibat kanker serviks akan terus meningkat dan ditaksir akan mencapai 12 juta kematian pada tahun 2030 mendatang jika tidak ditangani dengan baik.²⁷ Menurut *International Academy of Pathology* melaporkan bahwa di 13 rumah sakit yang terletak di Indonesia, kanker serviks mencapai dengan jumlah tertinggi dengan presentase 17,25% yang kemudian diikuti dengan kanker payudara sebanyak 12.2%.⁵

Kanker serviks yakni suatu penyakit yang dapat dicegah dan disembuhkan jika dapat dideteksi sedini mungkin dan diobati dengan fasilitas yang memadai.³ Dimana peristiwa kanker serviks juga akan sangat mempengaruhi hidup penderita dan keluarganya. Maka dari itu peningkatan serta cara menangani kanker serviks terutama dalam pencegahan dan deteksi dini memiliki peran penting bagi setiap orang.²³

2.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko Kanker Serviks

Data dari epidemiologi mengatakan bahwa kanker pada leher rahim merupakan penyakit menular seksual yang berawal dari perubahan perilaku sel epitel serviks oleh infeksi virus.¹ Sebagian besar kanker serviks disebabkan oleh infeksi *Human Papillomavirus* (HPV) yang persisten.⁶ Berdasarkan dengan potensi pada onkogeniknya, HPV dapat dikategorikan menjadi virus *strain* berisiko rendah ataupun tinggi.⁷ Diantara 40 jenis HPV genital yang teridentifikasi onkogenik adalah 15 tipe. HPV16 dan HPV18 ditemukan sekitar 70% pada kanker serviks.³¹ Peran dari HPV *oncogenic* sendiri telah terbukti tidak hanya menyebabkan kanker serviks tetapi dapat membentuk beberapa jenis kanker lainnya seperti vagina, penis, saluran anus rektum dan orofaring.³²

Dalam perkembangan neoplasma serviks, HPV dengan tipe onkogenik diyakini sangat penting pengaruhnya dan dapat dideteksi pada 99.7% kanker serviks. Terdapat 4 langkah perkembangan pada kanker serviks:

1. Epitel metaplasia dari zona transformasi serviks terinfeksi oleh HPV
2. Infeksi HPV yang persisten

3. Infeksi virus yang persisten menuju pra kanker dan adanya perkembangan klon pada sel epitel
4. Berkembang menjadi kanker dan menginvasi melalui membran basalis³¹

Penyakit yang disebabkan oleh infeksi HPV terkadang tidak menimbulkan gejala atau dapat menyebabkan *genital warts*.^{7,31} Dimana diperkirakan sekitar 75% hingga 80% wanita yang aktif secara seksual akan mengalami infeksi HPV sebelum usia 50 tahun. Infeksi HPV sebagian besar bersifat sementara, adanya virus tersebut tidak cukup untuk menyebabkan terjadinya neoplasia pada serviks. Memakan waktu sekitar 15 tahun untuk infeksi pertama berkembang menjadi CIN (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*) dan pada akhirnya menjadi kanker invasif.³¹

Terdapat faktor risiko yang memiliki potensi untuk meningkatkan terjadinya kanker serviks selain dari virus HPV:

1. Aktif berhubungan seksual.

Semua wanita yang terdapat riwayat aktif secara seksual memiliki risiko tinggi untuk terkena kanker serviks.²⁷ Terdapat studi yang menemukan bahwa risiko mengalami peningkatan didapati pada orang yang memiliki banyak pasangan seksual. Dari meta-analisis, terdapat peningkatan risiko penyakit serviks yang signifikan pada individu dengan banyak pasangan seksual dibandingkan dengan individu yang hanya sedikit pasangan, baik pada serviks non-ganas maupun pada kanker serviks.⁸

2. Usia

Selain dari aktivitas seksual, usia memiliki peran sebagai penentu risiko infeksi HPV. Sesuai dengan etiologi dari infeksi bahwa wanita yang memulai hubungan seksual pada usia dini dapat memiliki peningkatan risiko untuk terkena kanker serviks. Umumnya, sel mukosa serviks akan mengalami pematangan setelah penderita berusia >20 tahun. Sel mukosa serviks masih belum matang pada usia dibawah 16 tahun dan rentan terhadap rangsangan sekitar termasuk dengan bahan kimia yang di bawa oleh sperma.²⁷

Sel normal tubuh tumbuh lebih cepat untuk memungkinkan orang tersebut untuk tumbuh. Ketika orang menjadi dewasa, banyak sel membelah untuk

menggantikan sel yang sekarat. Ketika sel dalam tubuh mulai mengalami pertumbuhan yang tidak terkendali maka disebut kanker. Pada lokasi zona tranformasi akan mengalami perubahan seiring bertambahnya usia seseorang dan setelah melahirkan.¹⁵ Diantara epitel kolumnar endoserviks dan epitel skuamosa ektoerviks terlihat *squamocolumnar junction* pada sebagian besar dari kanker serviks. Pada daerah ini, terdapat aktivitas yang merupakan risiko terbesar infeksi HPV yaitu perubahan metaplasia yang terus menerus, terutama selama masa pubertas dan kehamilan pertama tetapi mengalami penurunan setelah menopause.

Saat pertama kali melakukan hubungan seksual pada usia lebih muda maka dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks. Menjalani hubungan seksual sebelum usia 18 tahun memiliki risiko dua kali lipat terinfeksi dibandingkan dengan usia pertama kali berhubungan seksual >21 tahun.⁶ Maka dengan itu puncak dari terjadinya infeksi HPV pada orang dewasa muda dengan usia sekitar 18 sampai 30 tahun dan akan menurun pada usia yang lebih tua.²⁷

3. Jumlah Melahirkan

Wanita dengan jumlah paritas lebih dari 3 memiliki peningkatan pada risiko terjadinya kanker serviks.³³ Berdasarkan penelitian, paritas >3 memiliki risiko lebih besar sebanyak 4,55 kali untuk terkena kanker serviks.²⁷ Diperkirakan risiko tersebut meningkat karena meningkatnya paparan infeksi HPV dengan aktivitas seksual. Penelitian lain juga menunjukkan perubahan hormon saat kehamilan bisa menjadi kemungkinan untuk membuat wanita menjadi lebih rentan terhadap infeksi HPV. Pemikiran lain ada yang mengatakan bahwa wanita hamil memiliki sistem kekebalan tubuh yang lebih lemah sehingga lebih memungkinkan untuk terinfeksi HPV. Pada penelitian yang dilakukan di Brazil, wanita dengan multiparitas memiliki risiko tinggi terkena kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa dan pasien dengan *nulliparous* berisiko untuk terkena histopatologi tipe adenokarsinoma. Pasien dengan *nulliparous* memiliki siklus menstruasi yang tinggi diikuti dengan tingginya *cumulative* hormon esterogen dan bisa atau tanpa diikuti dengan

penurunan kadar hormon progesteron. Hormon progesteron itu sendiri memiliki efek langsung terhadap sel kanker yang dapat menghambat invasi dari sel itu sendiri.¹⁰ Wanita yang berusia kurang dari 20 tahun saat pertama kali hamil lebih mungkin terkena kanker serviks di kemudian hari dibandingkan mereka yang hamil sampai berusia 25 tahun atau lebih.³³

4. Kontrasepsi Oral

Kontrasepsi oral diketahui menjadi faktor risiko kanker serviks.⁶ Tingkat risiko tersebut dapat meningkat sesuai dengan lama durasi penggunaannya.²⁷ Wanita yang telah menggunakan kontrasepsi oral selama lebih dari 5 tahun berisiko lebih tinggi dibandingkan wanita yang tidak pernah menggunakannya. Dalam studi *case-control*, diantara wanita yang dilakukan pemeriksaan untuk DNA HPV, ditemukan risiko kanker meningkat 3 kali lipat jika mereka menggunakan pil kontrasepsi dalam jangka waktu yang lama.⁸ Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral dapat meningkatkan kerentanan terhadap HPV, menyebabkan radang alat kelamin, dan meningkatkan risiko kanker serviks.²⁷ Risiko dapat turun kembali setelah kontrasepsi oral dihentikan dan akan kembali normal setelah bertahun-tahun dihentikan.³³

5. *Immunocompromised*

Berkembangnya virus jenis HPV memiliki risiko lebih tinggi pada wanita yang memiliki penyakit *immunocompromised* seperti HIV.⁸ Sistem kekebalan tubuh memiliki peran penting dalam proses penghancuran sel kanker serta berfungsi untuk menghambat pertumbuhan dan penyebaran dari sel kanker itu sendiri. Virus HIV pada penderita AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) dapat merusak sistem kekebalan tubuh sehingga wanita berisiko lebih besar untuk terkena infeksi HPV yang akan berkembang menjadi sel kanker. Kondisi ini dapat juga ditemukan pada wanita yang memiliki penyakit autoimun yang menggunakan obat penurun kekebalan tubuh atau wanita yang sedang menjalani transplantasi organ tubuh.²⁷

Pada penelitian mengenai hubungan HIV dengan kanker serviks dengan virus onkogen menunjukkan tingkat infeksi HPV persisten yang lebih tinggi,

akan ditemukannya pap smear yang abnormal dan memiliki insiden lebih tinggi pada CIN serta karsinoma serviks invasif. Wanita dengan imunocompromised bersiko tinggi terkena kanker serviks dan memiliki peningkatan resiko terinfeksi pada usia dini (13-18 tahun).⁸

6. Riwayat menderita penyakit menular seksual

Penyakit menular seksual yang meliputi *chlamydia trachomatis* dikaitkan dengan meningkatnya risiko kanker serviks sel skuamosa dan herpes genital dapat dikaitkan dengan meningkatnya risiko kanker serviks invasif.²⁷ *Chlamydia* merupakan jenis bakteri yang bersifat umum dimana dapat menginfeksi bagian dari sistem reproduksi. Wanita sering sekali tidak tahu bahwa mereka terinfeksi dikarenakan *chlamydia* sering tidak memiliki gejala sama sekali kecuali mereka melakukan pemeriksaan panggul.³³

Dengan dilakukannya tes darah dan lendir serviks, beberapa penelitian telah melihat risiko kanker serviks yang menunjukkan bukti infeksi klamidi di masa lalu atau saat ini. Terdapat studi yang menunjukkan bahawa bakteri *chlamydia* dapat membantu HPV untuk tumbuh dan hidup di leher rahim sehingga meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks.³³

7. Riwayat pemakaian pembersih vagina

Terdapat bakteri baik pada vagina yaitu bakteri *lactobacillus* yang berfungsi menjaga keasaman vagina agar kuman tidak dengan mudah masuk ataupun menular ke dalam vagina. Dengan penggunaan cairan vagina (*douching*) dapat membasmi bakteri pada vagina sehingga vagina akan lebih rentan untuk terinfeksi.²⁷

8. Merokok

Merokok berkontribusi sebagai risiko terhadap kanker serviks.⁶ Saat merokok, zat berbahaya yang terkandung dalam tembakau diserap dari paru-paru dan mengalir melalui aliran darah ke seluruh tubuh³³ Tembakau yang terdapat pada rokok mengandung karsinogen yang menghancurkan sel DNA di serviks dan dapat berkontribusi terhadap perkembangan kanker serviks. Kandungan lain seperti nikotin dapat memudahkan sel lendir untuk terangsang. Jika terjadi rangsangan yang berlebihan maka dapat memicu kanker.²⁷ Wanita

yang merokok memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan yang tidak perokok dan tembakau dapat ditemukan dalam lendir serviks diikuti dengan konsentrasi nikotin 56 kali lebih tinggi dibanding serum.^{26,32} Selain itu, asap rokok yang mengandung *polycyclic aromatic hydrocarbons nitrosamin heresoklik* memiliki efek untuk menurunkan status imun lokal sehingga menjadi karsinogen untuk infeksi virus.²⁷

9. Pendidikan dan status ekonomik

Tingkat pendidikan memiliki pengaruh pada terjadinya kanker serviks karena semakin tinggi pendidikan seseorang maka mereka akan lebih mengetahui faktor risiko serta skrining dari kanker serviks.¹⁵ Selain itu, status ekonomik juga memiliki pengaruh dikarenakan dengan sosial ekonomi yang rendah maka mereka tidak dapat akses mudah ke layanan perawatan kesehatan untuk melakukan skrining kanker ataupun vaksin yang sudah disediakan.^{15,33} Mereka akan kurang untuk menyadari layanan kesehatan, mungkin beberapa akan mengabaikan gejalanya karena malu. Dengan demikian, mereka tidak diskriminasi ataupun dirawat secara memadai untuk pra-kanker serviks.¹⁵

2.2.4 Deteksi Dini Kanker Serviks

Kanker serviks menjadi penyebab utama kedua diakibatkan oleh kanker pada wanita usia 20-39 tahun.² Dikarenakan tingginya angka kejadian kanker serviks, sebagian wanita di Indonesia masih belum sepenuhnya memahami minimnya informasi tentang kanker serviks. Hal ini sangat memprihatinkan dikarenakan kanker serviks dapat dicegah dan dikendalikan sejak dini dengan deteksi dini salah satunya pap smear dan vaksin HPV.^{1,8} Dilakukannya vaksinasi dan skrining menandai peluang pertama untuk intervensi sebelum berkembang kanker serviks dengan hebat.²

Vaksin HPV pertama kali disetujui oleh *Food and Drug Administration* AS pada tahun 2006 dan memiliki kemajuan dalam mencegah infeksi dari empat jenis HPV (HPV6, HPV11, HPV16, HPV18). Direkomendasikan untuk memulai vaksinasi pada usia 11 atau 12 tahun tetapi sudah dapat diberikan sejak usia 9 tahun dan 26 tahun jika belum divaksinasi sebelumnya. Pemberian vaksin dapat berupa dua dosis dengan jarak 6 sampai 12 bulan sebelum 15 tahun atau dapat

menjadi 3 dosis pada individu yang baru memulai vaksin pada usia 15 tahun atau lebih.⁶ Sekarang terdapat 4 vaksin yang terqualifikasi oleh WHO dimana vaksin HPV bekerja paling baik jika diberikan sebelum terpapar virus tersebut. Maka dengan itu WHO merekomendasikan untuk memvaksinasi anak perempuan berusia 9 hingga 14 tahun untuk mencegah kanker serviks dikarenakan sebagian besar belum memulai aktivitas seksual.³

Skrining selanjutnya yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan pap smear. Jika hasil dari pap smear abnormal maka akan dilanjutkan pemeriksaan diagnostik yaitu kolposkopi.³⁰ Pemeriksaan pap smear yang dilakukan bisa dengan menggunakan pemeriksaan IVA (inspeksi viual asam asetat) dan *Lugol's iodine* yang merupakan pemeriksaan skrining yang akurat dan hemat biaya. Pemeriksaan IVA membutuhkan area pribadi dengan sumber cahaya yang baik. Kemudian pemeriksaan ini melibatkan asam asetat 5% pada serviks yang nantinya bisa dilihat dengan mata telanjang dimana dapat dilihat perubahan warna pada serviks. Hasil akan dinyatakan positif jika terlihat area *acetowhite* yang jelas. Pemeriksaan dengan *lugol's iodine* membutuhkan larutan yodium lugol 5% dan dinyatakan positif jika terdapat daerah padat dengan warna kuning.⁷

Salah satu keterbatasan tes Pap smear adalah hasilnya harus diverifikasi oleh mata manusia. Dengan demikian, hasil analisis mungkin tidak akurat karena setiap sampel mengandung ratusan ribu sel, yang tidak selalu memungkinkan. Pada pemeriksaan ini beberapa kelainan mungkin terlewatkan. Waktu terbaik untuk melakukan tes ini secara teratur seperti yang direkomendasikan oleh *American Cancer Society* sehingga dapat membuat tes lebih akurat yaitu:

1. Waktu terbaik untuk melakukan pemeriksaan setidaknya 5 hari setelah menstruasi berhenti.
2. Tidak menggunakan krim vagina, plumas atau obat-obatan vagina selama 2 hingga 3 hari sebelum pemeriksaan.
3. Tidak melakukan cuci vagina (*douche*) selama kurang lebih 2 sampai 3 hari sebelum pemeriksaan.
4. Tidak melakukan hubungan seksual selama 2 hari sebelum pemeriksaan.

Tes skrining yang dilakukan bukannya tes diagnostik maka dari itu untuk memastikan lebih lanjut dapat dilakukan dengan pemeriksaan penunjang lanjutan.³⁴

2.2.5 Patofisiologi Kanker Serviks

Kanker serviks memiliki keterkaitan dengan virus HPV. Pada serviks terdapat zona transformasi yang dapat mengalami perubahan seiring bertambahnya usia.¹⁵ Pada daerah diantara epitel kolumnar endoserviks dan epitel skuamosa ektoerviks terlihat *squamocolumnar junction* tersebut akan terdapat aktivitas yang memiliki risiko besar terinfeksi HPV. Lebih dari 200 jenis *papillomavirus* terdeteksi pada manusia. HPV yang memiliki keterkaitan dengan kanker karsinoma sel skuamosa serviks dibagi menjadi tipe risiko rendah dan tinggi yang dapat menyebabkan kutil kelamin dan adanya keterkaitan dengan jenis kanker serviks invasif. Genom pada HPV mengandung tiga bagian fungsional yaitu wilayah awal (E) memiliki fungsi mengkode protein (E1-E7) yang diperlukan untuk sebagai replikasi virus, wilayah akhir (L) sebagai kode protein struktural (L1-L2) yang berfungsi sebagai perakitan virion dan sebagian besar bagian *non-coding* disebut sebagai daerah kontrol panjang, yang berisi cis-elemen sebagai replikasi dan transkripsi DNA virus.

Protein E1 dan E2 bertindak sebagai aktivator skripsi dan menginisiasi replikasi DNA. Protein E5, terjadi peningkatan proliferasi sel dikarenakan berkurang ketergatangan seluler pada faktor pertumbuhan dan penghindaran respon imun. Protein 6, akan berikatan dengan protein penekan tumor seluler yaitu p53 dan akan menginduksi degradasi protein p53. Selanjutnya terdapat protein E7 yang akan membentuk kompleks dengan pRb dan mendegradasi retinoblastoma melalui jalur ubiquitinprotesome. Saat virus telah mencapai lapisan atas epidermis atau mukosa maka partikel virus akan merakit protein dalam sel pada diferensiasinya dan E4 akan diekspresikan untuk sebagai penyelesaian siklus hidupnya ketika sel yang terinfeksi memasuki lapisan epitel atas. Virus ini juga dapat mengubah ekspresi beberapa gen dan mengaktifkan jalur termasuk reseptor yang dimediasi pada faktor pertumbuhan yang mengarah ke karsiogenesis.³⁵

2.2.6 Diagnosis Kanker Serviks

Diagnosis kanker serviks dapat diawali dengan anamnesis dimana pada stadium awal kanker serviks biasanya pasien tidak merasakan gejala yang jelas.³⁶ Gejala tidak akan muncul sampai sel serviks yang abnormal berkembang menjadi kanker dan menyerang jaringan disekitarnya. Gejala yang umum terjadi jika kanker invasif adalah perdarahan vagina yang tidak teratur atau berat dan perdarahan setelah berhubungan seksual. Beberapa wanita mungkin datang dengan keputihan yang bersifat encer, tampak keruh, berlendir atau purulen dan berbau busuk.^{6,31} Pada stadium lanjut, gejala akan berkembang dan pasien dapat merasanya adanya nyeri panggul atau punggung bawah yang menjalar di sepanjang sisi posterior ekstremitas bawah karena desakan tumor di daerah panggul ke arah lateral sampai adanya obstruksi ureter, bahkan bisa muncul keluhan oligouria atau anuria. Gejala stadium akhir seperti fistula vesikovaginal, hematuria, tinja berdarah, dan edema ekstremitas muncul sesuai dengan infiltrasi tumor ke organ yang terkena.^{6,23}

Pemeriksaan klinik dari kanker serviks meliputi inspeksi, kolposkopi, biopsi serviks, sistoskopi, rektoskopi, USG, BNO-IVP, CT scan dan MRI.²² Jika ditemukan lesi yang terlihat maka evaluasi awal yang dilakukan adalah pemeriksaan fisik, hitung darah lengkap, biopsi serviks dan tes HIV. Kanker serviks sendiri biasanya didiagnosis berdasarkan dari evaluasi histopatologi dari biopsi serviks.⁶ Pemeriksaan fisik yang dilakukan adalah pemeriksaan panggul pada wanita yang dicurigai terkena kanker serviks. Untuk melihat lesi ataupun serviks bisa dilakukan pemeriksaan spekulum. Pada pemeriksaan panggul meliputi pemeriksaan rektovaginal dengan tujuan menilai ukuran tumor dan keterlibatan vagina atau parametrium. Jika terdapat tumor yang besar maka tumor tersebut akan muncul pada permukaan seluruh serviks. Temuan lain yang bersifat abnormal biasanya terapa kelenjar getah bening supraklavikula. Lesi yang tampak abnormal sebaiknya dilakukan pemeriksaan lanjutan yaitu biopsi.⁶

Jika test pap menunjukkan hasil yang abnormal, sebaiknya melakukan pemeriksaan lanjutan yang disebut kolposkopi. Pasien akan diposisikan seperti pemeriksaan panggul kemudian spekulum akan ditempatkan di dalam vagina

secara perlahan untuk membantu pemeriksian melihat serviks lebih mudah dan jelas. Kolposkopi merupakan alat diluar tubuh yang memiliki lensa pembesar, pemeriksian tersebut tidak menyebabkan rasa tidak nyaman seperti pemeriksian spekulum lainnya. Pemeriksian ini bersifat aman walaupun pasien sedang hamil. Dokter akan mengambil sepotong kecil jaringan yang abnormal (biopsi) untuk dikirimkan ke laboratorium untuk diperiksa lebih lanjut. Jika pada pemeriksian biopsi kolposkopi tidak menunjukkan area abnormal maka dapat dilakukannya kuretase endoserviks. Kuret atau sikat tersebut akan dimasukkan ke dalam saluran yang berada dekat rahim yaitu endoserviks, kemudian endoserviks akan dikikis beberapa jaringan yang kemudian dikirim ke laboratorium untuk diperiksa.³⁴

Untuk mendiagnosis pra-kanker dan kanker serviks dapat dilakukan dengan beberapa jenis biopsi serviks. Kemungkinan efek samping dari prosedur ini adalah pasien akan merasakan kram atau nyeri ringan dan sedikit perdarahan setelah pemeriksian. Terdapat jenis biopsi kerucut dimana prosedur ini dikenal sebagai konisasi. Pemeriksa akan mengeluarkan sepotong jaringan termasuk zona transformasi di mana pra-kanker dan kanker serviks yang berbentuk kerucut dari leher rahim. Terdapat dua jenis biopsi kerucut yang umum, yaitu:

1. *Loop electrosurgical procedure (LEEP or LLETZ)*

Pada metode ini, jaringan akan diangakt dengan loop kawat tipis yang telah dipanaskan dengan listrik dan berfungsi sebagai pisau kecil. Pemeriksian ini dapat dilakukan di praktek dan dengan anastesi lokal.

2. *Cold knife cone biopsy*

Metode ini menggunakan pisau bedah atau lase untuk mengangkat jaringan. Pemeriksian ini dilakukan di rumah sakit dengan anastesi umum selama operasi berlanjut. Komplikasi dari pemeriksian ini adalah pendarahan, infeksi dan penyempitan pada serviks.³⁴

2.2.7 Gambaran Histopatologi

Beberapa sampel dari kanker serviks didapatkan dengan cara biopsi sehingga hasil pengukuran jaringan tidak dapat menentukan dari jenis histopatologi jaringan kanker serviks. Maka dari itu, diperlukannya identifikasi lebih lanjut yaitu analisis mikroskopis dari histopatologi.⁶ Gambaran histopatologi

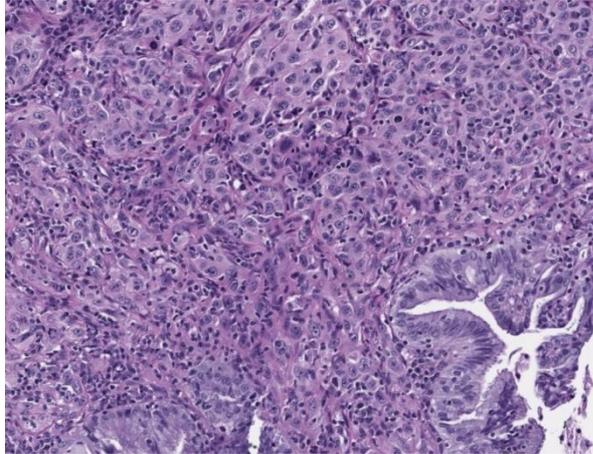
dapat bervariasi sesuai kelompok usia, dimana dapat dilihat juga stadium klinis, sub tipe histologi dan gradasi histologi.⁶ Berikut tabel klasifikasi lesi prankanker hingga karsinoma invasif pada kanker serviks.

Tabel 2. 2 Tipe histopatologi²²

Klasifikasi Histopatologi WHO classification, 2014
Squamous cell tumors and precursor
A.Squamous Intraepithelial lesions
<ul style="list-style-type: none"> • Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) • High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)
B.Squamous cell carcinoma
Glandular tumours and precursor
A.Adenocarcinoma in situ
B.Adenocarcinoma
Other epithelial tumors
A.Adenosquamous carcinoma
B.Adenoid basal carcinoma
C.Adenoid cystic carcinoma
D.Undifferentiated carcinoma
Neuroendocrine tumors
A.Low-grade neuroendocrine tumor
B.High-grade neuroendocrine carcinoma

Secara garis besar terdapat tiga jenis histopatologi jaringan yang terdapat pada hasil identifikasi mikroskopis, yaitu karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma dan karsinoma adenoskuamosa.³⁷

1. Karsinoma Sel Skuamosa

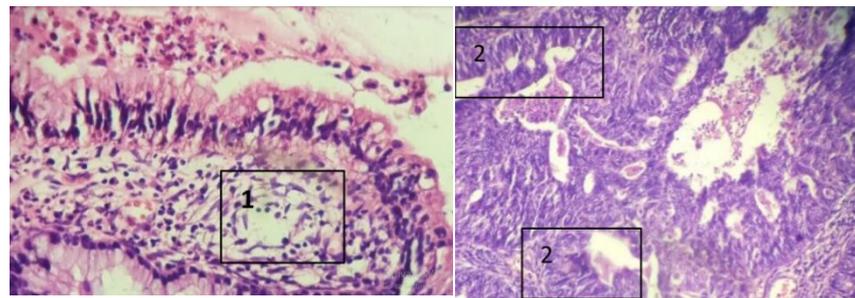


Gambar 2. 1 Karsinoma Sel Skuamosa, karsinoma sel skuamosa yang berdiferensiasi buruk. Sel neoplastik mengelilingi glandular endoservikal, *Pathology Outline*²⁷

Jenis histopatologis ini merupakan jenis tumor sel epitel, sel pipih dengan leher rapi tertutupi dan merupakan jenis keganasan paling umum. Berdasarkan dari hasil pemeriksaan mikroskopis, menunjukkan bahwa karsinoma sel skuamosa memberikan gambaran non-keratin terdapat proliferasi sel epitel torak, infasi stroma oleh limfosit inflamasi, sel inti membesar dengan aktivitas mitosis abnormal. kromatin mentan dan massa keratin tidak ditemukan.^{5,37}

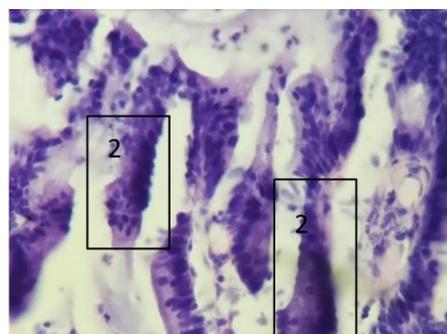
2. Adenokarsinoma

Jenis histopatologi ini merupakan jenis tumor epitel serviks kedua terbanyak setelah karsinoma sel skuamosa. Jenis ini biasa ditemukan pada bagian endoserviks. Pada jenis adenokarsinoma dapat dibagi menjadi tiga *grade* yaitu jenis adenokarsinoma yang berdiferensiasi buruk (*Grade 3*), adenokarsinoma berdiferensiasi sedang (*Grade 2*) dan adenokarsinoma berdiferensiasi baik (*Grade 1*). Pada adenokarsinoma, inti akan membesar dan memanjang dengan kormatin kasar, terdapat juga musin sitoplasma yang menunjukkan adanya penipisan relatif dan aktivitas mitosis yang abnormal.^{5,36}



(a)

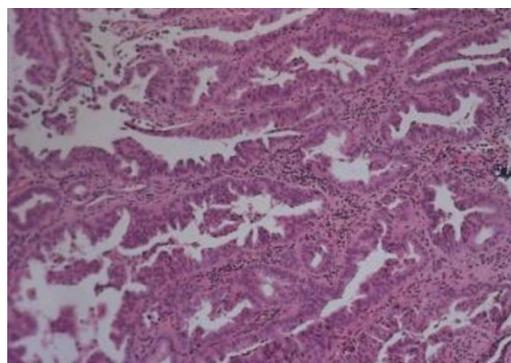
(b)



(c)

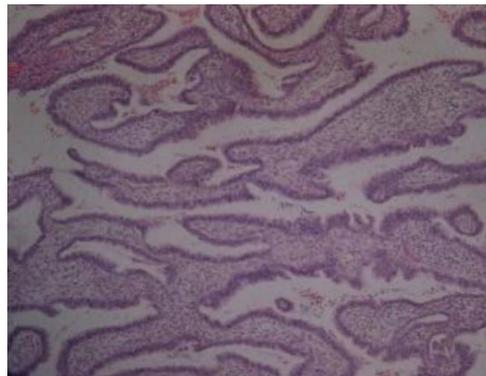
Gambar 2. 2 (a) Tipe adenokarsinoma berdiferensiasi buruk, (b) tipe adenokarsinoma berdiferensiasi sedang, dan (c) tipe adenokarsinoma berdiferensiasi baik.⁵

Adenokarsinoma yang berdiferensiasi buruk (Gambar 2.3 (a)) adalah jenis yang paling ganas. Pada kanker ini akan ditandai dengan adanya poliferasi sel epitel dengan bentuk bulan dan tampil sel cincin stempel; aktivitas *mitotic* yang abnormal dan kromatin kasar atau terlihat menggumpal.⁵



Gambar 2.3 Adenokarsinoma berdiferensiasi sedang. Stain: HE 100x⁵

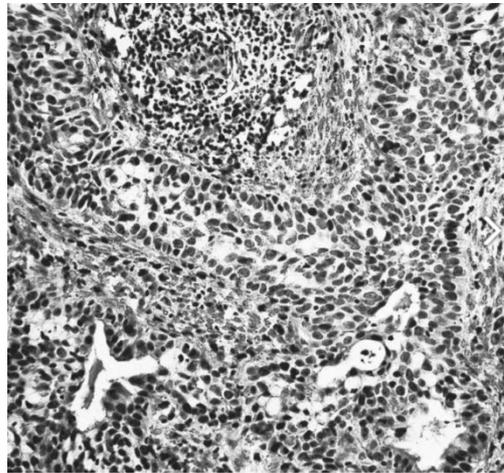
Jenis adenokarsinoma selanjutnya, *grade 2* (Gambar 2.3 (b)) yaitu adenokarsinoma berdiferensiasi sedang yang berarti masih dalam kondisi dimana sel terlihat lebih abnormal dari yang berdiferensiasi baik dan tumbuh sedikit lebih cepat tetapi tidak tergolong paling ganas. Jenis ini akan ditandai dengan sel epitel torak diikuti inti membesar dan terjadi proliferasi kelenjar dengan struktur *cribriform*.⁵



Gambar 2. 4 Adenokarsinoma berdiferensiasi baik. 100x⁵

Selanjutnya *grade 1* (Gambar 2.3 (c)), adenokarsinoma berdiferensiasi baik ditandai dengan adanya kelenjar yang berproliferasi dan mengalami disorganisasikan lapisan epitel kelenjar terdiri dari sel epitel torak yang proliferasi, stroma terdiri dari jaringan ikat fibrosa, dan merupakan jenis sel dengan pertumbuhan sel kanker yang lambat. Pada gambar mikroskopisnya terlihat sangat mirip dengan sel normal dan memiliki kemungkinan kecil untuk menyebar dibanding tingkat yang lebih tinggi.^{5,37}

3. Karsinoma Adenoskuamosa



Gambar 2. 5 Adenosquamous carcinoma, *Pathology Outline*²⁹

Jenis tumor epitel ini termasuk tumor campuran karena campuran antara jenis karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma. Pada karsinoma sel adeskuamosa mengandung kelenjar endoserviks dengan proliferasi sel epitel eksoterviks, inti sel membesar dan kromatin kasar. Komponen dari adenokarsinoma merupakan kelenjar endoserviks, sedangkan proliferasi sel epitel ektoserviks merupakan komponen dari karsinoma sel skuamosa. Kedua komponen tersebut dicampur dalam satu epitel.^{5,37}

Terdapat juga tambahan gambaran histologi yang jarang yaitu sel neruoendokrin, sel jernih dan papiler serosa. Jika dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk maka akan terdapat presentasi nonskuamosa pada histopatologi kanker serviks.⁶ Selain itu, dengan dilakukannya pemeriksaan jenis histopatologi jaringan dapat menjadi perencanaan pengobatan dan sebagai data awal yang dibutuhkan untuk pertukaran informasi antar berbagai pusat pada pengobatan kanker khususnya di Indonesia.⁵

2.2.8 Tatalaksana Kanker Serviks

Terapi dari kanker serviks ditentukan berdasarkan beberaoa faktor, termasuk dengan stadium kanker, penyebarannya, ukuran tumor dan usia pasien serta kesehatan secara keseluruhan. Baru-baru ini *National Comprehensive Cancer Network* telah memperbarui pedoman pengobatan termasuk pembedahan, radiasi dan kemoterapi sendiri.⁶

Banyak kasus pada kanker serviks menggunakan pengobatan pembedahan. Terapi selanjutnya adalah kemoterapi yang digunakan pada penyakit lanjut atau kekambuhan yang tidak dapat diobati atau dikelola dengan pembedahan. Pengobatan definitif untuk kanker serviks sudah diambil peran besar oleh kemoterapi. Penanganan imunoterapi juga dapat dilakukan dengan menggunakan obat yang merangsang sistem kekebalan tubuh sehingga dapat mengenali dan menghancurkan sel kanker. Jika terdapat lesi yang sangat besar maka dapat dilakukannya radiasi dengan kemoterapi bersamaan.

Dari hasil biopsi penderita kanker serviks akan dapat menjadi diagnosis dan juga dapat diketahui tipe histopatologi yang diperlukan untuk menentukan jenis kanker serviks tersebut.⁶ Insidensi pada kanker serviks akan meningkat pada wanita dengan riwayat berhubungan dini dan pasangan yang banyak.²² Selain itu, dengan dilakukannya pemeriksaan jenis histopatologi jaringan dapat menjadi perencanaan pengobatan dan sebagai data awal yang dibutuhkan untuk pertukaran informasi antar berbagai pusat pada pengobatan kanker khususnya di Indonesia.⁵

2.2.9 Prognosis

Bahaya kanker serviks dikarenakan rendahnya pengetahuan dan kesadaran yang menyebabkan penderita yang berobat ke rumah sakit dengan keadaannya stadium lanjut dan sulit disembuhkan.³¹ Pesean dengan tipe adenokarsinoma biasanya lebih memiliki prognosis yang buruk.²⁴ Jika sudah dilakukannya tatalaksana sesuai dengan derajat yang seharusnya maka selanjutnya dilakukan follow up pasien pasca terapi kanker serviks didapatkan setelah waktu median kekambuhan terapi antara 7 sampai dengan 36 bulan setelah terapi primer.³¹

Dilakukannya *follow up* meliputi dengan anamnesa tentang keluhan pasien, pemeriksaan fisik diikuti dengan ginekologi rutin untuk mendeteksi adanya kekambuhan serta efek samping dan juga morbiditas psikoseksual yang dapat terjadi. Jika terdapat kecurigaan atas kekambuhan maka dapat dilakukannya pemeriksaan biopsi jaringan, foto thorax, USG, CT Scan dan MRI kembali. Potensi kesembuhan yang tinggi dimiliki oleh kekambuhan sentral kecil dikarenakan dilakukannya *follow up* selama 203 tahun pasca terapi sangat penting.

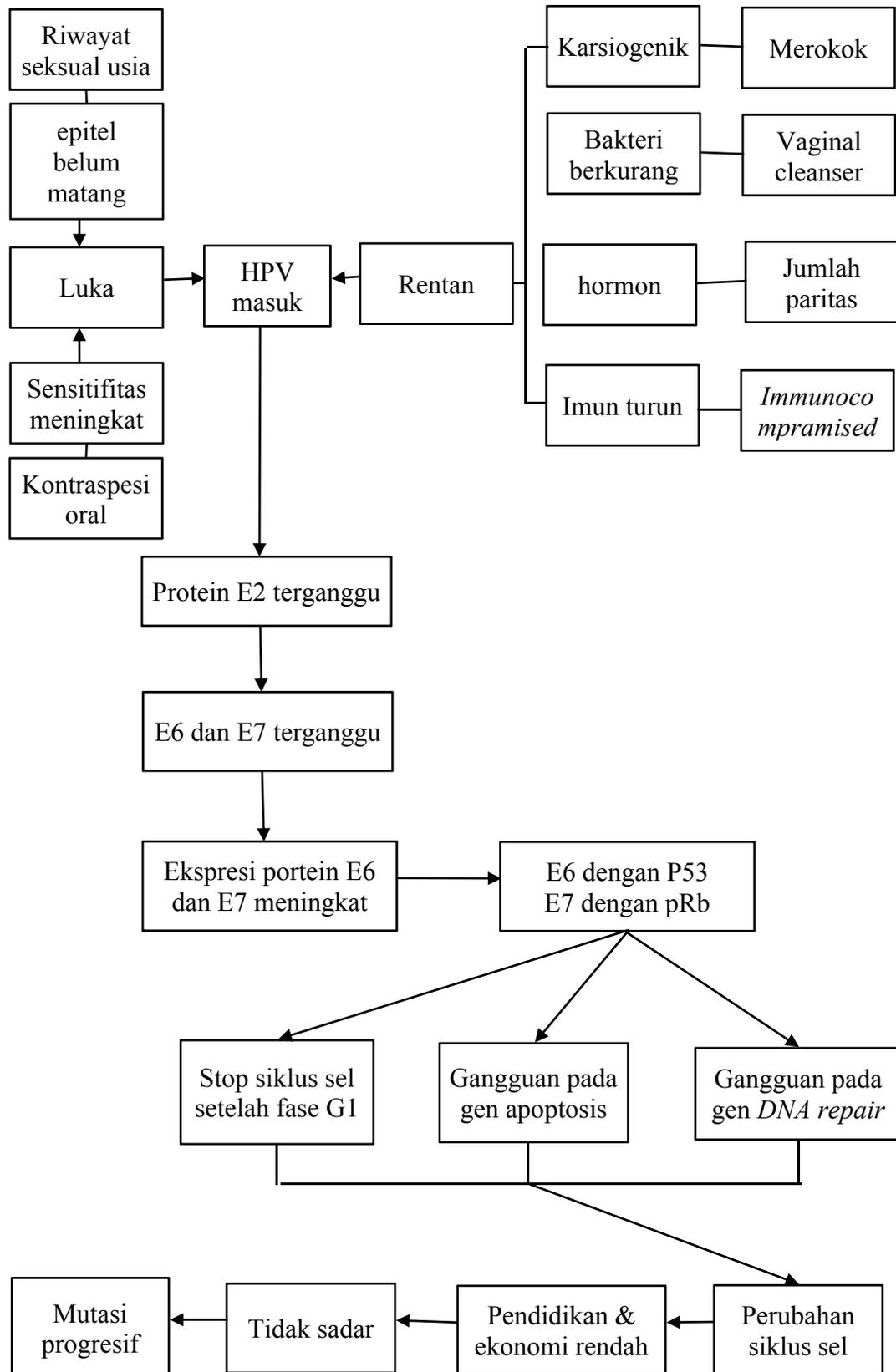
Pasien bisa kembali kepada jadwal skrining normal jika sudah bebas dari penyakit tersebut 5 tahun.³¹

2.3 Hubungan antara Usia dengan Tipe dan Derajat Histopatologi pada Pasien Kanker Serviks

Kanker serviks dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti aktif berhubungan seksual, usia, jumlah paritas, kontrasepsi oral, *immunocompromised*, penyakit menular seksual, nutrisi, vaginal cleanser, merokok dan pendidikan status ekonomik. Tetapi pada faktor resiko usia, usia memiliki peran sebagai penentu risiko infeksi HPV. Melakukan hubungan seksual sebelum usia 18 tahun memiliki risiko dua kali lipat terinfeksi dibandingkan dengan usia pertama kali berhubungan seksual lebih dari 21 tahun.⁶ Umumnya, sel mukosa serviks akan mengalami pematangan setelah berusia 20 tahun ke atas. Sel mukosa serviks masih belum matang pada usia dibawah 16 tahun dan rentan terhadap rangsangan sekitar termasuk dengan bahan kimia di bawa sperma.²⁷

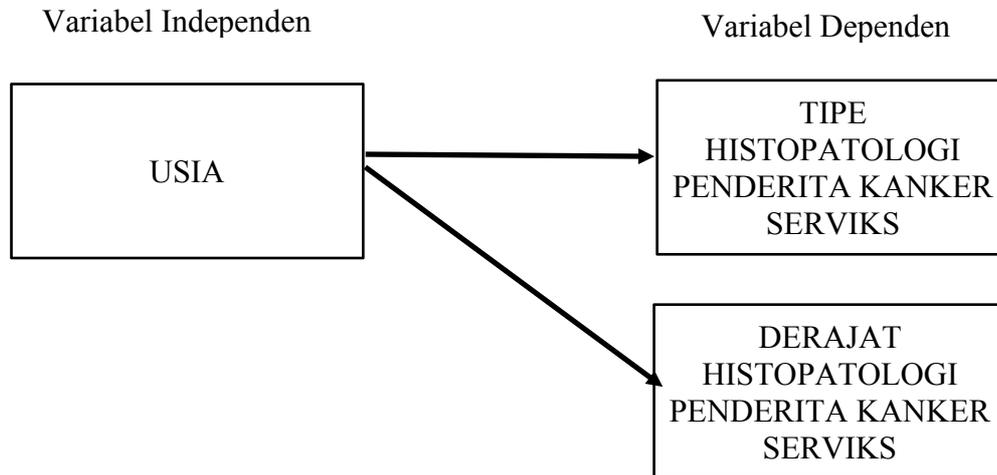
Gambaran histopatologi dapat bervariasi sesuai kelompok usia, dimana dapat dilihat juga stadium klinis, subtype histologi dan gradasi histologi.⁶ Secara garis besar terdapat tiga jenis histopatologi jaringan yang terdapat pada hasil identifikasi mikroskopis, yaitu karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma dan karsinoma adenoskuamosa.³⁷ Sel yang paling sering ditemukan adalah jenis karsinoma sel skuamosa. Dari hasil biopsi akan diketahui tipe histopatologi yang diperlukan untuk menentukan jenis kanker serviks tersebut.⁶ Dengan dilakukannya pemeriksaan jenis histopatologi jaringan dapat menjadi perencanaan pengobatan dan sebagai data awal yang dibutuhkan untuk pertukaran informasi antar berbagai pusat pada pengobatan kanker khususnya di Indonesia.⁵

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep

Berdasarkan oada tujuan penelitian yang telah disebutkan sebelumnya, maka kerangka konsep dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



2.6 Hipotesis

H_a: ada hubungan usia dengan tipe dan derajat histopatologis kejadian kanker serviks..

H₀: tidak ada hubungan usia dengan tipe dan derajat histopatologis kejadian kanker serviks.

BAB 3
METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Variabel penelitian, Definisi Operasional dan Cara Pengukuran Variabel

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Kategori	Skala
Usia	Usia biologis pasien saat didiagnosis kanker serviks yang tertera pada kolom usia rekam medis	Data yang diperoleh dari rekam medis	1= <50 tahun 2= >50 tahun	Skala Nominal
Gambaran histopatologi	Hasil pembacaan histopatologi dari kanker serviks yang dilakukan oleh dokter spesialis Patologi Anatomi	Data yang diperoleh dari rekam medis yang memperlihatkan karakteristik histopatologi pada kanker serviks	Tipe gambaran histopatologis: 1. Karsinoma sel skuamosa 2. Adenokarsinoma	Skala Nominal
Derajat histopatologi	Hasil dari penilaian mikroskopis sel kanker yang berdasarkan dari jumlah sel yang telah mengalami mitosis, kemiripan bentuk sel ganas dengan sel asal dan susunan homogenitas dari sel sesuai dengan kriteria	Data yang diperoleh dari rekam medis	1. Ringan-Sedang 2. Berat	Skala Nominal

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitiannya merupakan jenis penelitian observasional analitik, pendekatan retrospektif dengan desain penelitian *cross-sectional*. Dengan teknik pengambilan sampel *convenience sampling*.

3.3 Waktu dan Tempat

3.3.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan Juli - Novemberr 2022

No	Jenis Kegiatan	Bulan (2022)				
		Juli	Agustus	September	Oktober	November
1	Pembuatan Proposal					
2	Sidang Proposal					
3	Persiapan sampel penelitian					
4	Penelitian					
5	Penyusunan data dan hasil penelitian					
6	Analisis data					
7	Pembuatan laporan hasil					

3.3.2 Lokasi Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dan sampel di ambil pada di RSUD Vina Estetika yang terletak di Jl. Iskandar Muda no. 119, Sei Sikambing D, Kec. Medan Petisah,

Kota Medan dan salah satu laboratorium Patologi Anatomi swasta Jl Prof HM Yamin SH No 257 Medan.

3.4 Populasi dan Sampel

3.4.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah seluruh data kasus kanker serviks yang didiagnosis dan teregistrasi di rekam medis RS Vina Estetika dan salah satu laboratorium Patologi Anatomi swasta.

3.4.2 Sampel

Sampel penelitian merupakan data kasus dari kanker serviks yang telah didiagnosis dan teregistrasi pada rekam medis RS Vina Estetika dan salah satu laboratorium Patologi Anatomi swasta yang memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi.

Kriteria Inklusi:

1. Profil pasien kanker serviks terdiagnosis dan teregistrasi pada rekam medis RS Vina Estetika dan salah satu laboratorium Patologi Anatomi swasta
2. Pasien dengan data lengkap tipe dan grading dari mikroskopis histopatologi kanker serviks.

Kriteris Eksklusi

1. Data rekam medis tidak lengkap.

3.4.3 Besar Sampel

Rumus sampel yang digunakan adalah rumus lemeshow dikarenakan jumlah populasi yang tidak dapat diketahui pada lokasi penelitian. Adapun rumus lemeshow adalah sebagai berikut:

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$$

Keterangan: n = jumlah sampel

z = skor z pada kepercayaan 95% = 1,96

p = maksimal estimasi = 0,19

d = sampling error = 15%

Melalui rumus di atas, maka dapat dihitung jumlah sampel yang akan digunakan adalah sebagai berikut:

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,19(1-0,19)}{0,15^2}$$

$$n = \frac{3,8416 \cdot 0,1539}{0,0225}$$

$$n = 26,27$$

Dari hasil yang didapatkan sampel yang dibutuhkan adalah 26. Sampel dalam penelitian ini berdasarkan jumlah slide yang di dapatkan di RSUD Vina Estetika dan Patologi Anatomi Swasta.

3.5 Teknik Pengumpulan Data

Langkah awal penelitian dengan meminta surat permohonan izin terlebih dahulu untuk dilakukakannya penelitian di RS Vina Estetika dan salah satu laboratorium Patologi Anatomi swasta serta langkah terakhir dengan menganalisis data. Teknik pengumpulan data yang digunakan adalah dengan menggunakan dokumentasi histopatologi dan rekam medik pasien kanker serviks di RSUD Vina Estetika dan dan salah satu laboratorium Patologi Anatomi swasta.

Pada variabel dependen yang dikategorikan sesuai dengan derajat histopatologi yaitu ringan, sedang dan berat. Cara membedakan setiap kategori adalah dengan hasil epitel yang terlihat dimana pada pada derajat buruk ditandai dengan adanya poliferasi sel epitel dengan bentuk bulan dan tampil sel cincin stempel; aktivitas mitotic yang abnormal dan kromatin kasar atau terlihat menggumpal. Pada derajat sedang ditandai dengan sel epitel torak diikuti inti membesar dan terjadi proliferasi kelenja dengan struktur cribiform dan derajat ringan pada gambar mikroskopisnya terlihat sangat mirip dengan sel normal dan memiliki kemungkinan kecil untuk menyebar dibanding tingkat yang lebih tinggi.^{5,37} Pada variabel independen saya yaitu usia dikategorikan berdasarkan registri berbasis populasi yang telah didirikan pada tahun 1973 oleh *National Cancer Institue (CI)*.³⁸

Metode pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah non probabilitas yaitu dengan *convenience sampling*. Metode tersebut dipilih untuk memudahkan pelaksanaan penelitian dengan alasan populasi yang sangat

banyak. *Convenience sampling* adalah pengambilan sampel didasarkan pada ketersediaan sampel inklusi yang ada. Sampel diambil/terpilih karena sampel tersebut ada pada tempat dan waktu yang tepat.

3.6 Pengolahan dan Analis Data

3.6.1 Pengelolaan Data

Tahap – tahap pengolahan data:

1. *Editing Data* , yaitu data yang sudah diperoleh maka dapat dikumpulkan, yang kemudian langkah selanjutnya *editing* dengan tujuan memeriksa kelengkapan data tiap rekam medis.
2. *Coding Data*, yaitu data yang sudah terkumpul diperiksa kembali ketepatannya dan kelengkapannya yang selanjutnya diberi kode.
3. *Data Entry*. yaitu data yang telah dikumpulkan, dimasukan data kedalam program SPSS.
4. *Cleaning Data*, yaitu pemeriksaan data dengan tujuan untuk menghindari adanya kesalahan pemasukan data kedalam komputer.

3.6.2 Analisis Data

a. Analisis Univariat

Penelitian ini menggunakan program statistik dengan dilakukannya analisis statisik. Analisis yang akan digunakan adalah analisis univariat yang merupakan analisa dialkukan pada variabel penelitian yang nantinya akan menghasilkan nilai distribusi dan presentase dari tiap variabel.

b. Analisis Bivariat

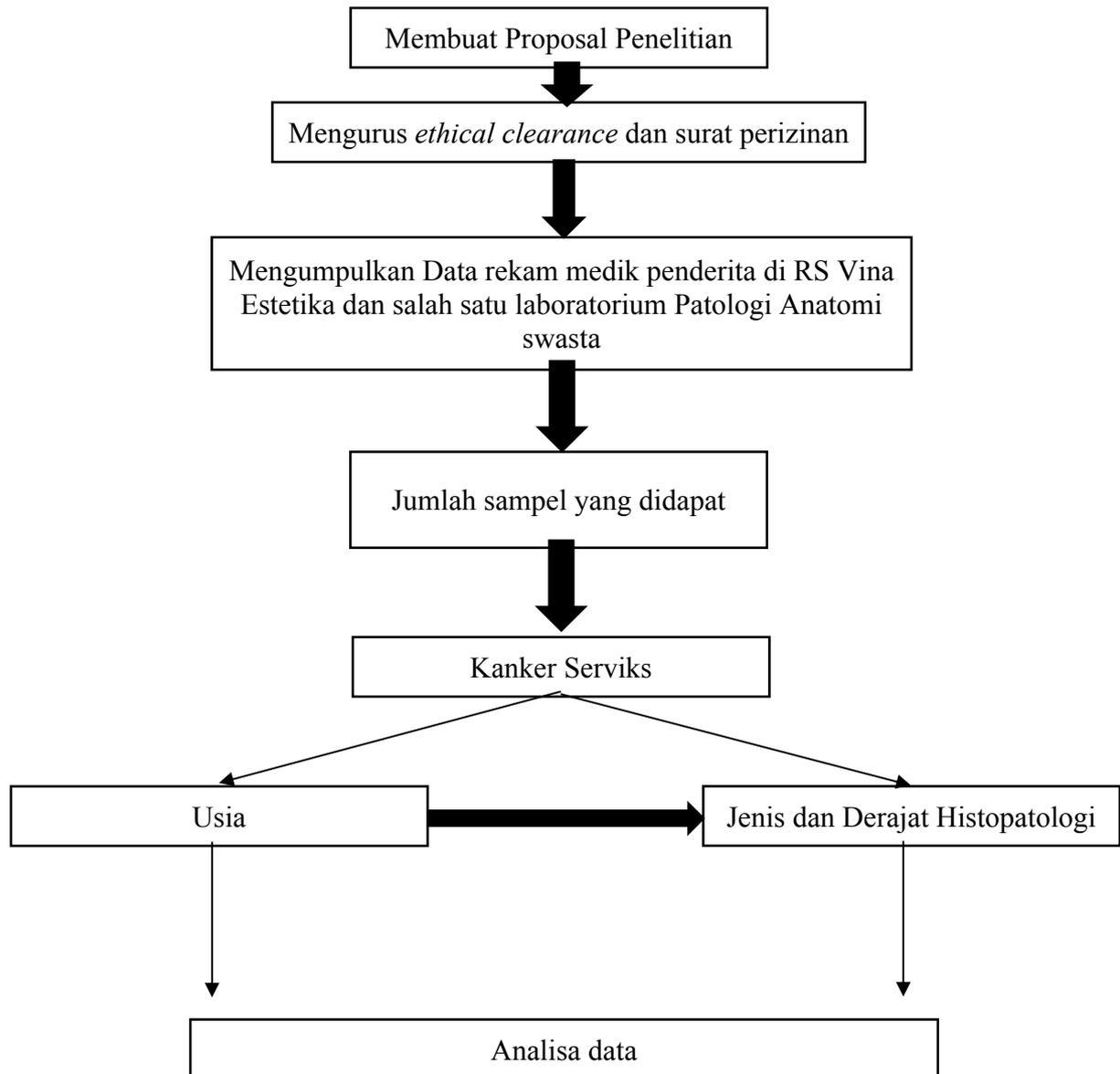
Analisis bivariat adalah dengan uji parametric yaitu *Chi- square* denagn tujuan mengetahui hubungan yang signifikan antara masing- masing dari variabel bebas dan variabel terikat. Jika *Chi-square* tidak memenuhi syarat maka dapat digunakan ujia alternatif yaitu uji *fisher*. Dimana dasar pengambilan hipotesis penelitian signifikan (nilai p) yaitu:

- a. Nilai $p > 0,05$ maka hipotesis penelitian ditolak.
- b. Nilai $p \leq 0,05$ maka hipotesis penelitian diterima.

Data diolah menggunakan program pengolahan statistik.

3.7 Alur Penelitian

Penjabaran dari kerangka konsep penelitian. Maka peneliti dapat menggambarkan alur penelitian sebagai berikut:



BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, dengan berdasarkan persetujuan Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan No: 932/KEPK/FKUMSU/2022.

Jumlah pasien yang di diagnosis dengan kanker serviks di RS Vina Estetika sebanyak 14 slide dan dari laboratorium Patologi Anatomi swasta sebanyak 12 slide. Slide yang telah diperiksa ulang dijumpai kanker serviks dengan tipe karsinoma sel skuamosa sebanyak 14 slide dan adenokarsinoma sebanyak 12 slide. 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. Hasil dalam penelitian ini dijelaskan sebagai berikut.

4.1.1 Analisis Univariat

4.1.1.1 Distribusi Kelompok Usia Pada Penyakit Kanker Serviks

Tabel 4.1 Distribusi Kelompok Usia Pada Penyakit Kanker Serviks

Usia	Frekuensi	Persen	Kumulatif Persen
<50 tahun	11	42.3	42.3
>50 tahun	15	57.7	100.0
Total	26	100.0	

Berdasarkan hasil tabel 4.1 diatas menunjukkan bahwa penderita kanker serviks lebih banyak terdiagnosis pada umur >50 tahun dengan jumlah sampel 15 orang (57.7%).

4.1.1.2 Distribusi Tipe Histopatologi Kanker Serviks

Tabel 4.2 Distribusi Frekuensi Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Tipe Histopatologi

Tipe Histopatologi	Frekuensi	Persen	Persentase Kumulatif
Karsinoma sel skuamosa	14	53.8	53.8
Adenokarsinoma	12	46.2	100.0
Total	26	100.0	

Berdasarkan tabel 4.2 diatas menunjukkan bahwa sebagian besar sampel (53.8%) pasien kanker serviks mempunyai tipe histopatologi berupa karsinoma sel skuamosa.

4.1.1.3 Distribusi Derajat Kanker Serviks

Tabel 4.3 Distribusi Frekuensi Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Derajat Histopatologi

Derajat	Frekuensi	Persen	Persentase Kumulatif
Ringan - Sedang	18	69.2	69.2
Berat	8	30.8	100.0
Total	26	100.0	

Tabel 4.3 menunjukkan bahwa diatas menunjukkan bahwa penderita kanker serviks lebih banyak terdiagnosis dengan derajat ringan-sedang.

4.1.2 Analisis Bivariat

4.1.2.1. Hubungan Usia dengan Tipe Histopatologi Kanker Serviks

Tabel 4.4 Hubungan Usia dengan Tipe Histopatologi Penderita Kanker Serviks

Tipe Histopatologi	Usia				Total	Nilai P
	< 50 tahun	%	>50 tahun	%		
Karsinoma Sel Skuamosa	2	14.3%	12	85.7%	14	0.003
Adenokarsinoma	9	75%	3	25%	12	
Total	11	89.3%	15	110.7%	26	

Berdasarkan tabel uji *chi square* diatas didapatkan nilai *Fisher's Test Exact Sig. (2-sided)* yaitu 0.003 ($P < 0.05$) yang bermakna terdapat hubungan antara kedua variabel. Pada tabel 4.4 diatas menunjukkan tipe histopatologi

karsinoma sel skuamosa sebagian besar 12 sampel terdiagnosis kanker serviks pada usia >50 tahun, sebagian 2 sampel terdiagnosis kanker serviks pada usia <50 tahun. Sedangkan pada tipe histopatologi adenokarsinoma sebagian besar 9 sampel terdiagnosis kanker serviks pada usia <50 tahun, sebagian 3 sampel terdiagnosis kanker serviks pada usia >50 tahun.

4.1.2.2 Hubungan Usia dengan Derajat Histopatologi Kanker Serviks

Tabel 4.5 Hubungan Usia dengan Derajat Histopatologi Penderita Kanker Serviks

Derajat Histopatologi	Usia				Total	Nilai P
	< 50 tahun	%	>50 tahun	%		
Ringan - Sedang	9	50%	9	50%	18	0.395
Berat	2	25%	6	75%	8	
Total	11	75%	15	125%	26	

Berdasarkan tabel uji *chi square* diatas didapatkan nilai *Fisher's Test Exact Sig. (2-sided)* yaitu 0.395 ($P>0.05$) yang bermakna tidak terdapat hubungan antara kedua variabel. Pada tabel diatas menunjukkan derajat ringan-sedang sebagian besar terjadi pada <50 tahun atau pun >50 tahun. Maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada kaitan usia dengan derajat histopatologis pada saat terdiagnosis.

4.2 Pembahasan

Infeksi HPV penyebab utama dari kanker serviks yang merupakan kanker ginekologi mematikan keempat pada perempuan di seluruh dunia.^{1,2} Virus ini dapat menyebabkan timbulnya lesi intraepitel skuamosa dengan penularan melalui kontak seksual. Lesi yang disebabkan oleh virus tersebut dapat hilang dikarenakan intervensi dari sistem imun kita sendiri tetapi sebagian dari lesi tersebut juga dapat menetap dan berkembang menjadi kanker.⁸

Dari penelitian ini pada tabel 4.1 ditemukan sebagian besar kasus kanker serviks terdiagnosa pada usia >50 tahun sebanyak 15 sampel (57.7%) Hasil dari analisis tersebut sejalan dengan artikel yang ditulis oleh Soeparjoo Azmel yang mendapati usia rata-rata kanker serviks terdapat pada usia >50 dan menemukan adanya faktor dari terekspresinya *ADAM9-positive*.⁴⁸ Dimana hasil tersebut sesuai dengan teori *American Cancer Society* yang menyatakan bahwa kanker

serviks paling sering terdiagnosis dengan usia rata-rata saat terdiagnosis 50 tahun. Banyak wanita yang lebih tua tidak menyadari bahwa risiko untuk terkena kanker serviks seiring berjalannya usia. Dikarenakan pada stadium awal kanker serviks, pasien tidak akan ada gejala sampai sel serviks yang abnormal mulai menyerang jaringan disekitarnya.^{36,6,31}

Pada tabel 4.2 didapati tipe karsinoma sel lebih banyak ditemukan pada pasien kanker serviks dengan jumlah sampel 14 (53.8%). Dimana hasil ini sejalan dengan jurnal yang ditulis oleh Muthusamy RK yang mengatakan bahwa karsinoma sel skuamosa merupakan tipe karsinoma yang paling umum ditemukan pada genital wanita.⁵⁴ Umumnya terjadi dikarenakan letak dari sel itu sendiri yang terdapat pada bagian ektoerviks.³³ Terdapat beberapa hal untuk membantu mengetahui mengenai invasinya dengan melihat peradangan stroma, kelompok dari sel epitel tunggal atau kecil, *rete ridges* yang memanjang dan hilang atau tidaknya polaritas inti pada sel.⁴⁴ Pada tipe adenokarsinoma itu sendiri sangat sedikit terdeteksi dikarenakan letak anatomi serviks tersebut membuat jaringan ektoerviks memiliki kesulitan saat pengambilan untuk dilakukannya test pap smear.⁴⁶

Berdasarkan tabel 4.3 didapati derajat ringan-sedang pada kanker serviks lebih banyak terdiagnosis dengan sampel 18 (69.2%). Dimana hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rahmani et al yang mendapatkan hasil derajat ringan-sedang 47 sampel lebih banyak didapatkan dibandingkan dengan derajat berat 18 sampel.⁵² Menurut teori bahwa derajat keparahannya didasari oleh plemorfimes nukleus, ukuran dari nukleolus, aktivitas dari mitosis dan nekrosis.⁴⁵

Hasil analisis statistik yang telah dijelaskan pada tabel 4.4 hasil tersebut memperoleh nilai p-value= 0,003 yang berarti terdapat hubungan usia dengan tipe histopatologi kanker serviks. Pada penelitian ini memiliki hasil dimana karsinoma sel skuamosa banyak ditemukan pada usia >50 tahun pada 12 sampel. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Anggray Pupasari dimana dari 300 sampel penelitian dapat ditemukan 122 (55%) perempuan terdiagnosa dengan tipe karsinoma sel skuamosa pada usia >50

tahun.⁵¹ Demikian pula dengan penelitian Qin Liu yang menemukan bahwa sebagian besar tipe karsinoma sel skuamosa ditemukan pada wanita yang telah berumur >50 tahun.⁴⁹ Menurut Godstime It et al telah melakukan penelitian yang tidak sejalan dengan penelitian ini, hasil yang ditemukan adalah tipe karsinoma sel skuamosa banyak ditemukan pada usia <50 tahun dengan jumlah sampel 151 sampel dari total sampel yang diteliti.¹¹

Terdapatnya hubungan tersebut tampaknya terbukti dengan adanya literatur yang mengatakan, karsinoma sel skuamosa berkembang dari sel ektoserviks yang terdapat pada bagian luar dimana memiliki resiko lebih tinggi untuk terpapar dan terkena HPV terutama dengan risiko berhubungan dini dimana masih terdapat zona transformasi yang terdiri dari sel yang belum matang.³³

Namun, untuk tipe adenokarsinoma banyak ditemukan pada usia <50 tahun pada 9 sampel. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Godstime I et al yang menghasilkan data dengan tipe adenokarsinoma pada usia <50 pada 3 sampel.¹¹ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan Kemin Li yang memiliki usia rata-rata terjadinya adenokarsinoma usia <50 tahun sebanyak 86 (3.72%).⁴⁰ Namun disatu sisi, penelitian ini tidak sejalan dengan Lei Zhang yang mendapatkan bahwa adenokarsinoma banyak terdiagnosa pada usia >50 tahun sebanyak kurang lebih 50% dari total sampel adenokarsinoma yang diteliti.⁴¹ Dimana literatur mengatakan bahwa adenokarsinoma terlapor lebih banyak pada usia muda, sering terjadi pada kulit putih, dan sering terdiagnosis pada tahap awal.⁴² Menurut A Berington De Gonzales terdiagnosisnya tipe adenokarsinoma memiliki keterkaitan dengan faktor risiko yang lain seperti jumlah paritas, penggunaan kontrasepsi oral dan hal lainnya. Hal tersebut juga menjadi keterbatasan pada penelitian ini dimana faktor-faktor yang terkait diagnosis lebih awal pada tipe adenokarsinoma tidak dapat diidentifikasi.⁴⁷

Pada tabel 4.5 terdapat data yang menunjukkan bahwa derajat ringan sebagian besar dapat terjadi pada usia <50 tahun maupun >50 tahun. Dimana tidak terdapat hubungan usia dengan derajat histopatologis. Demikian pula dengan penelitian Kyeong A So dimana hasil dari penelitian tersebut menemukan bahwa derajat ringan-sedang maupun berat terdapat paling banyak pada usia <30 tahun.⁵⁰

Sedangkan pada penelitian Qin Liu didapat derajat berat secara signifikan lebih tinggi pada usia 25-39 dibanding pada kelompok usia 40-65.⁴⁹ Berdasarkan penelitian ini, Kyeong A So dan Qin Liu dapat disimpulkan bahwa derajat kanker serviks dapat terjadi pada usia yang bervariasi. Hal ini telah membuktikan bahwa tidak terdapat hubungan mengenai usia dengan terjadinya derajat pada histopatologis penderita kanker serviks. Dimana kesimpulan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh TI Alferally yang mengatakan tidak terdapat hubungan antara usia dengan derajat histopatologis kanker serviks.⁵³

Keterbatasan utama dari penelitian adalah penggunaan *cross-sectional* sebagai desain penelitian, dimana pada pengumpulan rekam medis saja tidak dapat menilai penyebab terjadinya adenokarsinoma pada usia <50 tahun dan sebaliknya pada tipe karsinoma sel skuamosa pada usia >50 tahun.

Tidak terdapat hubungan antar usia dengan derajat dikarenakan pada penelitian ini bukan merupakan *case control* maka kita tidak dapat menilai ataupun melihat derajat keparahan yang terjadi hanya dari usia pertama kali terdiagnosa. Menurut literatur yang ditulis oleh Pualina R Evriati tahun 2019, kanker serviks membutuhkan waktu sekitar 5-10 tahun setelah terinfeksi pertama hingga berkembang menjadi kanker invasif. Maka dari itu, pada perempuan yang telah mencapai usia yang lebih tua memiliki waktu lebih lama sehingga pemaparan tersebut menekan sistem imun dan dapat berkembang menjadi kanker serviks.⁴³

Human Papilloma Virus yang bersifat persisten akan membuat lesi menjadi luas dan invasif, sehingga dapat menghapus gen pengkode E2 yang berdampak dalam menghalangi siklus sel dan menginaktivasi protein suppresor tumor yaitu p53 dan pRb. Seiring jalannya waktu, kerja dari *natural killer (NK)* akan terganggu dan mengalami penurunan regulasi reseptor sehingga tidak dapat menempel dan mengeliminasi sel kanker. Dengan terjadinya penurunan fungsi NK dapat memicu kegagalan mekanisme apoptosis serta gagal mengendalikannya pembelahan sel yang berujung pada terbentuknya kanker. Proses terbentuknya kanker membutuhkan waktu yang lama untuk menginfeksi sehingga mengubah bentuk sel dan akhirnya berkembang menjadi kanker. Namun tidak menutup

kemungkinan untuk berembang menjadi lebih cepat terutama pada wanita yang memiliki imunitas yang rendah.⁴³

Pembahasan diatas telah menjelaskan bahwa terdapat hubungan antara usia dengan tipe histopatologis kanker serviks dan tidak terdapat hubungan antara usia dengan derajat histopatologi kanker serviks di RS Vina Estetika dan dari laboratorium Patologi Anatomi swasta.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data tentang hubungan usia dengan tipe dan derajat histopatologis pada penderita kanker serviks di RS Vina Estetika dan laboratorium Patologi Anatomi swasta dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Jumlah sampel penderita kanker serviks yang didapati adalah 26 sampel. Dengan usia pasien >50 tahun berjumlah 11 orang dan <50 sebanyak 15 orang.
2. Dalam pemeriksaan slide histopatologi pasien kanker serviks ditemukan gambaran karsinoma sel skuamosa pada 14 sampel dan 12 sampel lainnya pada tipe adenokarsinoma.
3. Dalam pemeriksaan derajat dapat ditemukan derajat ringan sedang sebanyak 18 sampel dan derajat berat sebanyak 8 sampel.
4. Terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan tipe histopatologis pada penderita kanker serviks.
5. Tidak terdapat hubungan antara usia dengan derajat histopatologis pada penderita kanker serviks.

5.2 Saran

1. Diharapkan penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan variasi data penelitian yang lebih banyak agar dapat menghasilkan cakupan data yang lebih banyak. Sehingga dapat lebih bermanfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran dan kesehatan.
2. Diharapkan untuk peneliti selanjutnya dapat meneliti dengan sampel yang lebih banyak lagi agar dapat melihat hubungan dengan kategori yang bervariasi.
3. Diharapkan bagi peneliti berikutnya dapat dijadikan referensi untuk melakukan penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Heryani R. Hubungan Pengetahuan Wanita Terhadap Pemeriksaan. *J Endur*.

2018;3(3):596-602.

2. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *J Natl Med Assoc.* 2020;112(2):229-232. doi:10.1016/j.jnma.2020.03.002
3. World Health Organization. *Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem and Its Associated Goals and Targets for the Period 2020 – 2030.* Vol 2.; 2020.
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cervix uteri factsheet. *Globocan.* 2020;419:1-10. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&gr.
5. Hasugian SA, Lubis K, Doan H V. Profile of Histopathology of Cervical Cancer Tissues in Patients of the Dr Pirngadi Medan Hospital. *J Biosains.* 2020;6(3):90. doi:10.24114/jbio.v6i3.19607
6. 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
7. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev.* 2020;8(1):28-37. doi:10.1016/j.sxmr.2019.09.005
8. 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
9. Li, J., Wang, W., Yang, P., Chen, J., Dai, Q., Hua. (2021). Analysis of the agreement between colposcopic impression and histopathological diagnosis of cervical biopsy in a single tertiary center of Chengdu. *Archives of gynecology and obstetrics,* 304(4), 1033–1041. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06012-y>

10. Pratiwi SE, Trianto HF, Fatinah NN, Ilmiawan MI, Fitrianingrum I, Lestari D. The Profile of Cervical Cancer Patients at Soedarso Hospital. *Indones J Cancer*. 2022;16(1):33. doi:10.33371/ijoc.v16i1.845
11. Irabor GI, Isiwale EM, Nnoli MA, Omoruyi KA. The Relationship between Age and Histological Types of Cervical Cancer The Relationship between Age and Histological Types of Cervical Cancer. *Int J Sc Res*. 2018;7(2):260-263. doi:10.21275/ART20179874
12. Puspasari A, Pungky Mulawardhana, Nila Kurniasari. Relationship of Risk Factors With Histopathological Types in Cervical Cancer Patients in Dr Soetomo Hospital. *SEAJOM Southeast Asia J Midwifery*. 2021;7(1):56-63. doi:10.36749/seajom.v7i1.108
13. Patel A, Pathak Y, Patel J, Sutariya V. Role of nutritional factors in pathogenesis of cancer. *Food Qual Saf*. 2018. <https://academic.oup.com/fqs/article-abstract/2/1/27/4912382>.
14. Hossain N, Perveen R, Mahmud MS, Hassan MK. Prognostic Impact of Histopathology in Patients with Advanced Stage Cervical Carcinoma Treated with Radiotherapy. *J Bangladesh Coll Physicians Surg*. 2019;37(4):175-180. doi:10.3329/jbcps.v37i4.43346
15. Kashyap N, Krishnan N, Kaur S, Ghai S. Risk Factors of Cervical Cancer: A Case-Control Study. *Asia-Pacific J Oncol Nurs*. 2019;6(3):308-314. doi:10.4103/apjon.apjon_73_18
16. Mirjalili SA. *Gray's Anatomy for Students*.; 2017. doi:10.1007/978-981-10-3883-9_1
17. Netter JTHFH. Netter's Clinical Anatomy. 2019;4(5):241.
18. Paulsen F, Waschike J. Sobotta Atlas of Anatomy. *Elsevier*. 2018;65(4):207-316.
19. Devine C, Viswanathan C, Faria S, Marcal L, Sagebiel TL. Imaging and Staging of Cervical Cancer. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2019;40(4):280-286. doi:10.1053/j.sult.2019.03.001
20. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:22-36. doi:10.1002/ijgo.12611

21. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas; 2019;15(22):482-483.
22. Johnson GE, Maximow AA, Bloom W. *A Text-Book of Histology*. Vol 53.; 1934. doi:10.2307/3222391
23. Komite Nasional Penanggungan Kanker. Panduan Pelayanan Klinis Kanker Serviks. 2015:1-15. <https://www.poijaya.org/wp-content/uploads/2021/03/PPKServiks.pdf>.
24. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(10):1145-1153. doi:10.1055/a-1545-4279
25. Merz J, Bossart M, Bamberg F, Eisenblaetter M. Revised FIGO Staging for Cervical Cancer - A New Role for MRI. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren*. 2020;192(10):937-944. doi:10.1055/a-1198-5729
26. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Heal*. 2020;8(2):e191-e203. doi:10.1016/S2214-109X(19)30482-6
27. Agustiansyah P, Sanif R, Nurmaini S, Irfannuddin, Legiran. Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine & Translational Research Epidemiology and Risk Factors for Cervical Cancer. *Biosci Med J Biomed Transl Res Epidemiol*. 2021;5(3):626-633.
28. Fernandes A, Viveros-Carreño D, Hoegl J, Ávila M, Pareja R. Human papillomavirus-independent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(1):1-7. doi:10.1136/ijgc-2021-003014
29. Fernandes A, Viveros-Carreño D, Hoegl J, Ávila M, Pareja R. Human papillomavirus-independent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(1):1-7. doi:10.1136/ijgc-2021-003014
30. Hoang Dang Phan N, Thanh Nguyen T, Thanh Vo N. Epidemiology, Incidence, Mortality of Cervical Cancer in Southeast Asia and their Relationship: An Update Report. *Asian J Pharm Res Heal Care*. 2020;12(3):97-101. doi:10.18311/ajprhc/2020/25208

31. HOGI P. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Ginekologi. *PNPK HOGI*. 2018.
32. 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
33. American Cancer Society. Cervical Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention Risk Factors. *Am Cancer Soc*. 2019;2. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention.html>.
34. Society AC. *Cervical Cancer Early Detectoin, Diagnosis and Staging*; 2020. doi:10.1097/LGT.0000000000000529.Eifel
35. Revathidevi S, Murugan AK, Nakaoka H, Inoue I, Munirajan AK. APOBEC: A molecular driver in cervical cancer pathogenesis. *Cancer Lett*. 2021;496:104-116. doi:10.1016/j.canlet.2020.10.004
36. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S. Cervical cancer, version 3.2019. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2019;17(1):64-84. doi:10.6004/jnccn.2019.0001
37. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(S1):28-44. doi:10.1002/ijgo.13865
38. LIANG BQ, ZHOU SG, LIU JH, HUANG YM, ZHU X. Clinicopathologic features and outcome of cervical cancer: Implications for treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(2):696-709. doi:10.26355/eurrev_202101_24631
39. Pangribowo S. Beban Kanker di Indonesia. *Pus Data Dan Inf Kesehatan Kementerian Kesehatan RI*. 2019:1-16.
40. Li K, Yin R, Wang D, Li Q. Human papillomavirus subtypes distribution among 2309 cervical cancer patients in West China. *Oncotarget*. 2017;8(17):28502-28509. doi:10.18632/oncotarget.16093
41. Zhang L, Bi Q, Deng H, et al. Human papillomavirus infections among women with cervical lesions and cervical cancer in eastern China:

- Genotype-specific prevalence and attribution. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17(1). doi:10.1186/s12879-017-2223-1
42. Hu K, Wang W, Liu X, Meng Q, Zhang F. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix after definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy. *Radiation Oncology*. 2018;13(1). doi:10.1186/s13014-018-1197-5
 43. Evriarti PR, Yasmon A. Patogenesis human papillomavirus (HPV) pada kanker serviks. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. 2019;8(1):23-32. doi:10.22435/jbmi.v8i1.2580
 44. Brambs CE, Höhn AK, Hentschel B, Fischer U, Bilek K, Horn LC. The Prognostic Impact of Grading in FIGO IB and IIB Squamous Cell Cervical Carcinomas. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019 Feb;79(2):198-204
 45. Turashvili G. Squamous cell carcinoma and variants. PathologyOutlines.comwebsite.<https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixsc.html>. Accessed December 27th, 2022.
 46. Chen W, Sun H, Molijn A, et al. The variable characteristics of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix in China. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2018;22(4):355-361. doi:10.1097/lgt.0000000000000408
 47. Berrington de González A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: A meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2004;90(9):1787-1791. doi:10.1038/sj.bjc.6601764
 48. Mohd Isa SA, Md Salleh MS, Ismail MP, Hairon SM. ADAM9 Expression in Uterine Cervical Cancer and Its Associated Factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Apr 29;20(4):1081-1087. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.4.1081. PMID: 31030477; PMCID: PMC6948898.
 49. Liu Q, Zhou X, Zhang X, Strickland AL, Zheng W, Chen H, Zhou F. HPV Genotype Specific and Age Stratified Immediate Prevalence of Cervical

- Precancers and Cancers in Women with NILM/hrHPV+: A Single Center Retrospective Study of 26,228 Cases. *Cancer Manag Res.* 2021 Sep 2;13:6869-6877. doi: 10.2147/CMAR.S328279. PMID: 34512026; PMCID: PMC8421554.
50. So KA, Lee IH, Lee KH, et al. Human papillomavirus genotype-specific risk in cervical carcinogenesis. *Journal of Gynecologic Oncology.* 2019;30(4). doi:10.3802/jgo.2019.30.e52
 51. Puspasari A, Pungky Mulawardhana, Nila Kurniasari. Relationship of risk factors with histopathological types in cervical cancer patients in dr soetomo hospital. *SEAJOM: The Southeast Asia Journal of Midwifery.* 2021;7(1):56-63. doi:10.36749/seajom.v7i1.108
 52. Rahmani AH, ABabiker AY, Alsahli MA, Almatroodi SA, Husain NE. Prognostic significance of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and HER-2 protein in the genesis of cervical carcinoma. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2018;6(2):263-268. doi:10.3889/oamjms.2018.089
 53. Alferally TI. Hubungan Faktor Risiko Dengan Derajat histopatologi Kanker Serviks di Rumah Sakit Umum Pusat h.adam malik medan tahun 2019. USU. <https://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/32551>. Published January 1, 1970. Accessed January 18, 2023.
 54. Muthusamy RK, Mehta SS. Squamous Cell Carcinoma In situ of the Cervix with Superficial Intraepithelial Extension to the Endometrium of Lower Uterine Segment: A Rare Presentation. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2017 Jan-Mar;38(1):88-89. doi: 10.4103/0971-5851.203509. PMID: 28469347; PMCID: PMC5398117.

DAFTAR LAMPIRAN
Lampiran 1. Ethical Clearance


UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

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 : 932/KEPK/FKUMSU/2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Raihana Putri Zefina
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 USIA DENGAN TIPE DAN DERAJAT HISTOPATOLOGIS KEJADIAN KANKER SERVIKS "
"THE RELATIONSHIP BETWEEN AGE AND HISTOLOGICAL TYPES AND DEGREE OF CERVICAL CANCER"

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 Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 24 Oktober 2022 sampai dengan tanggal 24 Oktober 2023
The declaration of ethics applies during the periode Oktober' 24, 2022 until Oktober' 24, 2023


Medan, 24 Oktober 2022
Ketua
Dr. dr. Nurfadly, MKT

Scanned with CamScanner

Lampiran 2. Surat Izin Penelitian



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

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. 061 - 7350163, 7333162, Fax. 061 - 7363488
Website : www.fk.umsu.ac.id E-mail : fk@umsu.ac.id

Nomor : 1416/II.3.AU/UMSU-08/F/202
Lamp. : -
Hal : **Mohon Izin Penelitian**

Medan, 13 Rabiul Akhir 1444 H
07 November 2022 M

Kepada : Yth. **Direktur RSU.VINA ESTETIKA**
di
Tempat

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Dengan hormat, dalam rangka penyusunan Skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (FK UMSU) Medan, maka kami mohon bantuan Bapak/Ibu untuk memberikan informasi, data dan fasilitas seperlunya kepada mahasiswa kami yang akan mengadakan penelitian di Laboratorium Patologi Anatomi RSU.Vina Estetika sebagai berikut :

N a m a : Raihana Putri Zefina
NPM : 1908260161
Semester : VII (Tujuh)
Fakultas : Kedokteran
Jurusan : Pendidikan Dokter
Judul : Hubungan Usia Dengan Tipe Derajat Histopatologis Kejadian Kanker Serviks

Demikianlah hal ini kami sampaikan, atas kerjasama yang baik kami ucapkan terima kasih. Semoga amal kebaikan kita diridhai oleh Allah SWT. Amin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb



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

Tembusan :

1. Wakil Rektor I UMSU
2. Ketua Skripsi FK UMSU
3. Pertinggal



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Bila menjawab surat ini agar disebutkan nomor dan tanggalnya

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

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. 061 - 7350163, 7333162, Fax. 061 - 7363488
Website : www.fk.umsu.ac.id E-mail : fk@umsu.ac.id

Nomor : 1421/II.3.AU/UMSU-08/F/2022
Lamp. : -
Hal : Mohon Izin Penelitian

Medan, 13 Rabiul Akhir 1444 H
07 November 2022 M

Kepada : Yth. Kepala Laboratorium Prof.Najib Dahlan Lubis,Sp.PA(K)
di
Tempat

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Dengan hormat, dalam rangka penyusunan Skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (FK UMSU) Medan, maka kami mohon bantuan Bapak/Ibu untuk memberikan informasi, data dan fasilitas seperlunya kepada mahasiswa kami yang akan mengadakan penelitian sebagai berikut :

N a m a : Raihana Putri Zefina
NPM : 1908260161
Semester : VII (Tujuh)
Fakultas : Kedokteran
Jurusan : Pendidikan Dokter
Judul : Hubungan Usia Dengan Tipe Derajat Histopatologis Kejadian Kanker Serviks

Demikianlah hal ini kami sampaikan, atas kerjasama yang baik kami ucapkan terima kasih. Semoga amal kebaikan kita diridhai oleh Allah SWT. Amin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb



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

Tembusan :

1. Wakil Rektor I UMSU
2. Ketua Skripsi FK UMSU
3. Pertinggal

Lampiran 3. Data Rekam Medis

No	Nama	Usia	Tipe Histopatologi	Derajat Histopatologi
1	R	62	Karsinoma sel skuamosa	Ringan
2	N	53	Karsinoma sel skuamosa	Ringan
3	M	54	Karsinoma sel skuamosa	Sedang
4	R	58	Karsinoma sel skuamosa	Ringan
5	L	39	Karsinoma sel skuamosa	Sedang
6	A	57	Karsinoma sel skuamosa	Ringan
7	D	64	Karsinoma sel skuamosa	Ringan
8	D	59	Karsinoma sel skuamosa	Ringan
9	D	51	Karsinoma sel skuamosa	Berat
10	S	53	Karsinoma sel skuamosa	Ringan
11	H	52	Karsinoma sel skuamosa	Sedang
12	R	51	Karsinoma sel skuamosa	Sedang
13	H	43	Karsinoma sel skuamosa	Ringan
14	M	33	Adenokarsinoma	Ringan
15	B	58	Karsinoma sel	Sedang

			skuamosa	
16	G	54	Adenokarsinoma	Ringan
17	J	46	Adenokarsinoma	Ringan
18	A	47	Adenokarsinoma	Ringan
19	K	49	Adenokarsinoma	Ringan
20	R	43	Adenokarsinoma	Sedang
21	R	53	Adenokarsinoma	Ringan
22	I	49	Adenokarsinoma	Ringan
23	S	41	Adenokarsinoma	Berat
24	A	56	Adenokarsinoma	Ringan
25	A	47	Adenokarsinoma	Sedang
26	A	39	Adenokarsinoma	Ringan

Lampiran 4. Data Statistik SPSS

HASIL UJI STATISTIK

Usia

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<50 tahun	11	42.3	42.3	42.3
	>50 tahun	15	57.7	57.7	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

Gambaran_Histopatologi

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Karsinoma sel skuamosa	14	53.8	53.8	53.8
	Adenokarsinoma	12	46.2	46.2	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

Derajat_Histopatologi

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ringan - Sedang	18	69.2	69.2	69.2
	Berat	8	30.8	30.8	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

Hubungan_Usia_dengan_Gambaran_Histopatologi

		Gambaran Histopatologi			
		Karsinoma sel skuamosa	Adenokarsinoma	Total	
Usia	<50 tahun	Count	2	9	11
		Expected Count	5.9	5.1	11.0
	>50 tahun	Count	12	3	15
		Expected Count	8.1	6.9	15.0
Total		Count	14	12	26
		Expected Count	14.0	12.0	26.0

Case Processing Summary

	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia * Gambaran Histopatologi	26	100.0%	0	0.0%	26	100.0%

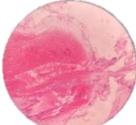
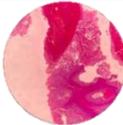
Hubungan_Usia_dengan_Derajat_Histopatologi

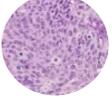
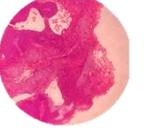
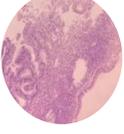
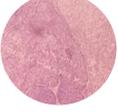
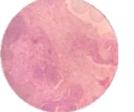
		Derajat Histopatologi		Berat	Total
		Ringan - Sedang			
Usia <50 tahun	Count	9	2	11	
	Expected Count	7.6	3.4	11.0	
>50 tahun	Count	9	6	15	
	Expected Count	10.4	4.6	15.0	
Total	Count	18	8	26	
	Expected Count	18.0	8.0	26.0	

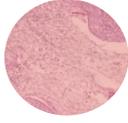
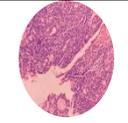
Case Processing Summary

	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia * Derajat Histopatologi	26	100.0%	0	0.0%	26	100.0%

Lampiran 5. Dokumentasi

No	Gambar	Keterangan
1		Karsinoma sel skuamosa derajat ringan
2		Karsinoma sel skuamosa derajat ringan
3		Karsinoma sel skuamosa derajat ringan
4		Karsinoma sel skuamosa derajat ringan
5		Karsinoma sel skuamosa derajat ringan
6		Karsinoma sel skuamosa derajat ringan
7		Karsinoma sel skuamosa derajat ringan
8		Karsinoma sel skuamosa derajat sedang
9		Karsinoma sel skuamosa derajat ringan
10		Karsinoma sel skuamosa sedang
11		Karsinoma sel skuamosa derajat sedang

12		Karsinoma sel skuamosa derajat berat
13		Karsinoma sel skuamosa derajat sedang
14		Karsinoma sel skuamosa derajat sedang
15		Adenokarsinoma derajat berat
16		Adenokarsinoma derajat ringan
17		Adenokarsinoma derajat ringan
18		Adenokarsinoma derajat ringan
19		Adenokarsinoma derajat ringan
20		Adenokarsinoma derajat ringan
21		Adenokarsinoma derajat sedang
22		Adenokarsinoma derajat ringan
23		Adenokarsinoma derajat ringan

24		Adenokarsinoma derajat ringan
25		Adenokarsinoma derajat sedang
26		Adenokarsinoma derajat ringan

