

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN
GRADING HISTOPATOLOGI KANKER SERVIKS**

SKRIPSI



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

REYHAN KHAIRA HELMITA NST

1908260069

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2023

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN
GRADING HISTOPATOLOGI KANKER SERVIKS**

**Skripsi ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk
Memperoleh kelulusan Sarjana Kedokteran**



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

REYHAN KHAIRA HELMITA NST

1908260069

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

MEDAN

2023

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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 : Reyhan Khaira Helmita Nst

Npm : 1908260069

Judul Skripsi : **Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dengan *Grading*
Histopatologi Kanker Serviks**

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

Medan, 11 Januari 2023


REYHAN KHAIRA HELMITA NST



MARELS PEMBIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PEMIPYAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

UMSU Terakreditasi A Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 83/SK/BAN-PT/Kemdikbud/2015
Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7359163, 7333162, Fax. (061) - 7362488
<http://fk.umsu.ac.id> fk@umsu.ac.id [umsu.medan](#) [umsu.medan](#) [umsu.medan](#) [umsu.medan](#)



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Reyhan Khaira Helmita Nst
NPM : 1908260069
Judul : Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dengan *Grading* Histopatologi 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)

Penguji 1

(dr. Siti Mirhalina Hasibuan, Sp.PA)

Penguji 2

(dr. Dedi Ansyari,
M.Ked(Clinpath), Sp.PK)

Mengetahui,



(dr. Suci Marni Siregar, Sp.THT-KL(K))
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi Pendidikan
Dokter FK UMSU

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

Ditetapkan di : Medan
Tanggal : 11 Januari 2023

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah *Subhanahu Wata'ala* karena berkatrahmatNya, 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. Siti Mirhalina, Sp.PA selaku Penguji yang memberikan banyak masukan dalam skripsi ini.
- 5) dr. Dedi Ansyari M.Ked(*Clinpath*), Sp.PK selaku Penguji yang memberikan banyak masukan dalam skripsi ini.
- 6) dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked 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) Seluruh staff RSUD Vina Estetika atas bantuan dan semangat kepada penulis selama proses penelitian berlangsung.
- 9) Orang tua dan keluarga saya, Ayahanda AKP Sofyan Helmi Nasution, SH dan Ibunda Khairani, AMK, SKM. Serta Adik tercinta saya Alya Faiha Putri Helmi Nst yang senantiasa mendoakan dan selalu memberikan dukungan secara moril dan materil.

- 10) Sahabat saya yang selalu menemani saya dalam keadaan suka duka, senang sedih, dan selalu ada dimasa-masa sulit saya. Beruntung sekali saya punya sahabat seperti kalian. Nama kalian akan saya kenalkan ke keluarga kecil saya nantinya. Hildaini Fatma, Yoan Hanni, Shelin Cantika, Tsaniya Difa, Rindy Ariska, Rofi Hidayati, Kanina Daulay, Annisa Lestari, Ifany Hafidzah, Mita Yudistiara, Altasya Putri, Namira Salsabila, Intan Margareta, Rifka Adila, Raja Sun, Rinova Dinda, Tita Aulia, Zalfa Salwana, Nurul Aisyiah, Nikmah Indah, Shafira Citra, Shakila Monansa, Emil Ryan. Saya sangat sayang kalian semua.
- 11) Sahabat saya Fandi Azhari Oloan Harahap dan Qurratu Kasturi Jamil yang banyak membantu dan mensupport saya dalam mengerjakan skripsi ini hingga selesai.
- 12) Terima kasih banyak saya ucapkan kepada tentor sebaya saya yang tidak pernah lelah mengajari saya dan tidak pelit dalam berbagi ilmu. Nabila Triana Putri, Dede Ulfiani, dan Izzatus Hilmi. Semoga kalian sukses selalu dan dilimpahkan keberkahan oleh Allah SWT.
- 13) Teman satu kelompok bimbingan Raihana Putri Zefina dan Annisa Ambaravista Nasution yang selalu membantu dan memberikan dukungan untuk menyelesaikan skripsi ini.
- 14) Seluruh teman sejawat angkatan 2019 dan semua pihak yang telah membantu dalam penulisan skripsi ini.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan. Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 11 Januari 2023

Penulis,

Reyhan Khaira Helmita Nst

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK**

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

Nama: : Reyhan Khaira Helmita Nst

NPM : 1908260069

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 Rasio Neutrofil Limfosit dengan Grading Histopatologi Kanker Serviks**. Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 11 Januari 2023

Yang menyatakan

Reyhan Khaira Helmita Nst

ABSTRAK

Latar belakang. Kanker serviks merupakan penyakit keganasan yang terjadi pada leher rahim. Etiologi kanker serviks adalah infeksi *human papilloma virus* (HPV) dan dapat dicegah dengan beberapa metode diagnostik dan vaksin HPV. Kanker serviks adalah kanker paling sering keempat pada wanita di dunia. Terdapat 570.000 kasus baru serviks pada tahun 2018. Lebih dari 311.000 kematian akibat kanker serviks terjadi setiap tahun. Pertumbuhan sel kanker ditandai adanya respon inflamasi, dan banyak respon inflamasi telah diidentifikasi dalam beberapa penelitian. Rasio neutrofil limfosit (RNL), rasio platelet limfosit (RPL), dan rasio monosit limfosit (RML) paling sering digunakan untuk mendeteksi adanya peradangan. Beberapa penelitian menemukan bahwa RNL dapat digunakan sebagai indikator prognostik. *Grading* histopatologi sejalan dengan *survival outcomes* pada pasien kanker. **Tujuan.** Mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi pada penderita kanker serviks di RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022. **Metode.** Penelitian yang dilakukan bersifat analitik observasional dengan pendekatan studi *cross-sectional*, yang bertujuan untuk mencari hubungan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan *grading* histopatologi kanker serviks dengan mengamati data sekunder dari rekam medik pasien dan melihat slide sediaan histopatologi kanker serviks. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah dengan menggunakan teknik *Total Sampling*. **Hasil.** Pasien penderita kanker serviks lebih banyak memiliki nilai RNL rendah yaitu 19 pasien (73,1%) dan *grading* histopatologi yang paling banyak dijumpai adalah *well differentiated* yaitu 11 orang (42,3%). Rasio neutrofil limfosit dan *grading* histopatologi kanker serviks memiliki nilai *p-value* = 0,025. **Kesimpulan.** Terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi kanker serviks pada RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022.

Kata Kunci: *Grading* histopatologi, Hubungan, Kanker serviks, RNL

ABSTRACT

Background. Cervical cancer is a malignancy that occurs in the cervix. The etiology of cervical cancer is infection of the human papilloma virus (HPV) and can be prevented by several diagnostic methods and HPV vaccines. Cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide. There were 570,000 new cases of cervical cancer in 2018. More than 311,000 deaths from cervical cancer occur every year. Cancer cell growth is characterized by an inflammatory response, and many responses have been identified in several studies. The neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), and monocyte lymphocytes ratio (MLR) are most commonly used to detect inflammation. Several studies have found that NLR can be used as a prognostic indicator. Histopathological grading is in line with survival outcomes. **Objective.** This study aims to know the correlation between the neutrophil lymphocyte ratio and histopathological grading of cervical cancer patients at Vina Estetika Hospital Medan in 2019-2022. **Method.** The research was carried out in an analytic observational manner with a cross-sectional study approach, which aimed to find a relationship between the neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and histopathological grading of cervical cancer by observing secondary data from patient medical records and viewing slides of histopathological preparations of cervical cancer. The sampling technique in this study is to use the Total Sampling technique. **Result.** Patients with cervical cancer had more low RNL values, namely 19 patients (73.1%) and the most common histopathological grading was well differentiated, namely 11 patients (42.3%). The neutrophil lymphocyte ratio and histopathological grading of cervical cancer have a p -value = 0.025. **Conclusion.** There is a significant correlation between neutrophil lymphocyte ratio and the histopathological grading of cervical cancer at Vina Estetika Hospital, Medan, 2019-2022.

Keywords: Cervical cancer, Correlation, Histopathological grading, NLR

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS....Error! Bookmark not defined.	
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR.....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Serviks	4
2.1.1 Anatomi Organ Serviks	4
2.1.2 Histologi Organ Serviks	4
2.1.3 Fisiologi Organ Serviks	5
2.2 Morfologi dan Siklus Hidup Human Papillomavirus	5
2.3 Kanker Serviks	7
2.3.1 Definisi Kanker Serviks.....	7
2.3.2 Epidemiologi Kanker Serviks.....	7
2.3.3 Etiologi Kanker Serviks.....	8
2.3.4 Patofisiologi Kanker Serviks	9

2.3.5	Faktor Risiko Kanker Serviks.....	10
2.5.3.1	Usia	10
2.5.3.2	Aktivitas Seksual	10
2.5.3.3	Paritas.....	10
2.5.3.4	Hygiene	11
2.5.3.5	Merokok.....	11
2.3.6	Manifestasi Klinis Kanker Serviks	11
2.3.7	Klasifikasi Kanker Serviks	12
2.3.8	Pencegahan Kanker Serviks	17
2.3.9	Stadium kanker Serviks	19
2.3.10	Diagnosis Kanker Serviks.....	19
2.3.11	Tatalaksana Kanker Serviks.....	20
2.3.12	Komplikasi Kanker Serviks	21
2.3.13	Prognosis Kanker Serviks	21
2.4	Peran Sistem Imunitas Pada Sel Kanker.....	21
2.5	Respon Imun Terhadap HPV	22
2.6	Rasio Neutrofil Limfosit.....	24
2.7	Kerangka Teori Penelitian	27
2.8	Kerangka Konsep Penelitian	28
2.9	Hipotesis Penelitian	28
BAB 3	METODOLOGI PENELITIAN	29
3.1	Definisi Operasional	29
3.2	Jenis Penelitian	30
3.3	Waktu dan Tempat Penelitian.....	30
3.3.1	Waktu Penelitian.....	30
3.3.2	Tempat Penelitian	30
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian.....	30
3.4.2	Sampel Penelitian	30
3.5	Teknik Pengumpulan Data	31
3.6	Pengolahan Data dan Analisis Data.....	31
3.6.1	Pengolahan Data.....	31

3.6.2	Analisis Data	31
3.7	Alur Penelitian	32
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN		33
4.1	Hasil Penelitian	33
4.1.1.1	Distribusi Karakteristik Usia Penderita Kanker Serviks	33
4.1.1.2	Distribusi Rasio Neutrofil Limfosit Penderita Kanker Serviks	33
4.1.1.3	Distribusi Grading Histopatologi Penderita Kanker Serviks.....	35
4.1.2	Analisis Bivariat.....	35
4.1.2.1	Hubungan Rasio Neutrofil dengan Grading Histopatologi Penderita Kanker Serviks	35
4.2	Pembahasan.....	36
4.3	Keterbatasan Penelitian.....	39
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....		40
5.1	Kesimpulan	40
5.2	Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA		41
LAMPIRAN.....		47

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Klasifikasi Virus HPV	6
Tabel 2. 2. Klasifikasi World Health Organization (WHO) 2014	12
Tabel 2. 3. Histologic Grading & Differentiation	14
Tabel 2. 4. Stadium Kanker Serviks.....	19
Tabel 3. 1 Definisi Operasional.....	29
Tabel 4. 1. Tabel Distribusi Karakteristik Usia Penderita Kanker Serviks.....	33
Tabel 4. 2. Distribusi Rasio Neutrofil Limfosit Penderita Kanker Serviks.....	33
Tabel 4. 3. Distribusi Grading Histopatologi Penderita Kanker Serviks	35
Tabel 4. 4. Hubungan Rasio Neutrofil dengan Grading Histopatologi Penderita Kanker Serviks	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Anatomi organ serviks	4
Gambar 2. 2. Struktur Genom HPV 16	7
Gambar 2. 3. Human papillomavirus (HPV).....	7
Gambar 2. 4. Perkembangan Kanker Serviks.....	10
Gambar 2. 5. Squamous cell carcinoma, nonkeratinizing	13
Gambar 2. 6. Mucinous adenocarcinoma, endocervical type.....	13
Gambar 2. 7. Adenocarcinoma in situ (AIS)	13
Gambar 2. 8. <i>Adenocarcinoma. (a) Microscopic (code Bp/569/19) of Poorly differentiated of adenocarcinoma type or G3, 400x, (b) Microscopic (code Bp/1822/19) of Moderately differentiated of adenocarcinoma type or G2, 200x. (c) Microscopic (code Bp/45/19) of Well differentiated of adenocarcinoma type or G1, 400x. 1. Signet ring cell, G (Grade). Stain : HE.</i>	15
Gambar 2. 9. <i>Microscopic of poorly differentiated of adenocarcinoma with signet ring cell: (a) 200x and (b) Microscopic of sample code Bp/569/19 100x and 400x. Stain: HE.</i>	16
Gambar 2. 10. <i>Microscopic of Moderately differentiated of adenocarcinoma. Stain: HE 100x</i>	17
Gambar 2. 11. Peran Sistem Imunitas Pada Sel Kanker	22
Gambar 2. 12. Respon Imun Terhadap HPV	23

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Informed Consent.....	47
Lampiran 2. Ethical Clearance	48
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian.....	49
Lampiran 4. Rekam Medis	50
Lampiran 5. Master Data.....	51
Lampiran 6. Data Statistik SPSS.....	52
Lampiran 7. Dokumentasi.....	55
Lampiran 8. Riwayat Hidup Penulis	57

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks adalah kanker bagian bawah rahim. Etiologi kanker serviks adalah infeksi human papillomavirus (HPV) dan dapat dicegah dengan beberapa metode diagnostik dan vaksin HPV.¹ Beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian kanker serviks antara lain penyakit menular seksual (terutama HPV dan HIV), faktor reproduksi, dan seksualitas (ganti pasangan seksual, seks di usia muda, melahirkan di usia muda, paritas, dan pil kontrasepsi oral), faktor perilaku (merokok dan obesitas) dan faktor pejamu (genetik). Gambaran klinis kanker serviks adalah perdarahan vagina abnormal, keputihan berbau busuk dan perdarahan kontak, yang diketahui sebagai tanda utama kanker serviks dan pada kebanyakan kasus tidak menunjukkan gejala.²

Kanker serviks adalah kanker paling sering keempat pada wanita di dunia. Terdapat 570.000 kasus baru serviks pada tahun 2018. Lebih dari 311.000 kematian akibat kanker serviks terjadi setiap tahun. Lebih dari 85% kematian ini terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Tujuh puluh persen kanker serviks di seluruh dunia disebabkan oleh dua jenis HPV (16 dan 18).³ Di Indonesia pada tahun 2013 jumlah kasus kanker serviks sekitar 98.692 kasus dengan prevalensi sekitar 0,8% kasus, Sementara di Provinsi Sumatera Utara dijumpai 4.694 kasus dengan prevalensi 0,7 % kasus.⁴

Menurut Yin *et al* Pertumbuhan sel kanker ditandai adanya respon inflamasi, dan banyak respon inflamasi telah diidentifikasi dalam beberapa penelitian. *Neutrophil lymphocyte Ratio* (NLR) atau rasio neutrofil limfosit (RNL), *platelet lymphocyte ratio* (PLR), dan *monocyte lymphocytes ratio* (MLR) paling sering digunakan untuk mendeteksi adanya peradangan. Pemilihan RNL dalam penelitian ini didasarkan pada fakta bahwa neutrofil dan limfosit memainkan peran yang lebih spesifik dalam inflamasi akibat kanker dibandingkan dengan PLR dan MLR. Sebagian besar efek anti tumor dimediasi oleh sitotoksitas limfosit T,

peningkatan jumlah limfosit dianggap sebagai prognosis yang baik, sedangkan neutrofil dapat menghasilkan *interleukin- 2 (IL-2)* , *interleukin-6 (IL-6)*, *interleukin-10 (IL -10)*, *Tumor Necrosis Factor α (TNF- α)* dan *Vascular Endothelia Growth Factor (VEGF)*, yang berperan dalam perkembangan sel kanker.⁵

Sementara menurut penelitian Prabawa *et al* ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara stadium kanker serviks dan RNL dalam prognostik stadium kanker serviks.⁶ Menurut penelitian Das *et al* mengatakan infiltrasi dari limfosit pada jaringan sel kanker serviks ditemukan adanya hubungan yang signifikan terhadap faktor prognostik kanker serviks.⁷ Penelitian lain mengatakan adanya hubungan RNL dengan prognostik kelangsungan hidup pada pasien kanker serviks tipe adenokarsinoma.⁸ Diferensiasi menggambarkan seberapa banyak atau sedikit tumor menyerupai jaringan normal dari mana ia muncul. Secara umum, kata keterangan "*well*", "*moderately*", dan "*poorly*" digunakan untuk menunjukkan tingkat diferensiasi, yang mendekati *grade I, II, dan III*. "*undifferentiated*" dan "*anaplastic*" biasanya sesuai dengan *grade IV*.²²

Berdasarkan uraian diatas, diketahui bahwa dengan adanya hubungan yang signifikan antara stadium kanker serviks dan RNL dalam prognostik stadium kanker serviks. Hal tersebut membuat peneliti tertarik untuk mengetahui lebih lanjut adakah hubungan rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi kanker serviks dengan melihat rekam medik pasien penderita kanker serviks dan temuan *grading* histopatologi kanker serviks pada slide sediaan histopatologi kanker serviks di RS Vina Estetika Medan

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi kanker serviks ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi kanker serviks.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rasio neutrofil limfosit penderita kanker serviks.
2. Mengetahui *grading* histopatologi kanker serviks.

1.4 Manfaat Penelitian

a. Bagi Peneliti

Untuk menambah pengetahuan peneliti mengenai kanker serviks dan hubungannya dengan rasio neutrofil limfosit.

b. Bagi Pembaca

Untuk menambah pengetahuan para pembaca mengenai kanker serviks secara umum serta hubungan rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi kanker serviks.

c. Bagi Institusi

Dapat dijadikan sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Serviks

2.1.1 Anatomi Organ Serviks

Serviks atau leher rahim adalah bagian bawah dari uterus yang menjadi penghubung antara vagina dengan corpus uterus. Serviks dilapisi selaput lendir dan berada di bawah isthmus. Pada bagian atas sama tinggi dengan plika vesico-uterina. Sisi belakang dari serviks tertutup oleh peritoneum dan bagian lateral terhubung dengan pelvis oleh Ligamentum Kardinale.⁹



Gambar 2. 1. Anatomi organ serviks⁹

Jaringan serviks tersusun atas jaringan ikat dan sekitar 10% otot polos, hal ini menyebabkan ketika persalinan serviks bersifat pasif. Pembukaan serviks dikarenakan adanya retraksi otot uterus dan musculus levator ani. Akibat dari serviks yang tidak membuka dengan baik dapat muncul caput succedaneum. Keadaan infeksi serviks seperti servicitis, erosi portio dan kanker serviks sangat penting dilakukan evaluasi lebih lanjut.⁹

2.1.2 Histologi Organ Serviks

Organ serviks terdiri atas dua bagian yaitu ektoerviks dan endoserviks:

1. Bagian ektoerviks

Bagian ektoerviks ialah yang menonjol ke arah dalam vagina atau disebut portio yang dibatasi oleh epitel skuamosa non-keratin terstratifikasi. Bagian yang terbuka adalah ostium uteri eksternum (OUE).

2. Bagian endoserviks

Bagian endoserviks ialah bagian yang lebih dalam dari serviks yang dilapisi oleh epitel kolumnar sederhana yang mensekresi lendir. Kanal endoserviks biasa disebut Kanalis servikalis. Pada bagian ujung dalam dari Kanalis servikalis adanyapenyempitan dan ada bagian yang terbuka disebut ostium uteri internum (OUI).⁹

2.1.3 Fisiologi Organ Serviks

Serviks menghasilkan lendir serviks yang konsistensinya berubah pada fase menstruasi bertujuan mencegah kehamilan. Pada fase ovulasi lendir menjadi jernih dan elastis, dipengaruhi oleh kadar hormone estrogen meningkat. Lendir serviks berbentuk tebal dan tidak dapat ditembus sperma sebelum ovulasi. Akibatnya sperma masuk kedalam uterus dan tuba falopii melewati lendir serviks.⁹

Fungsi serviks antara lain:

1. Dapat digunakan sebagai fasilitas perjalanan sperma menuju cavum uteri.
2. Dapat mempertahankan sterilitas saluran reproduksi sisi atas.
4. Bisa mencegah invasi bakteri dari pelepasan lapisan endometrium setiap bulan.
5. Bisa melebar selama persalinan untuk kelahiran bayi dan plasenta melewati vagina.⁹

2.2 Morfologi dan Siklus Hidup Human Papillomavirus

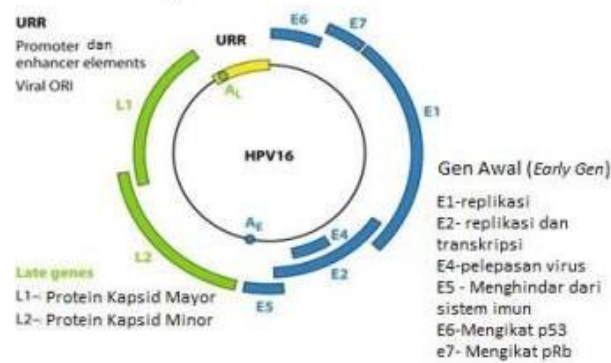
Klasifikasi HPV berdasarkan tingkat homogenitas DNA. *International Committee on the Taxonomy of Viruses* (ICTV) menggolongkan Papillomavirus pada keluarga Papillomaviridae yang terdiri dari 2 subfamili dengan lebih dari 50 genus tetapi 5 genus yang bersangkutan dengan infeksi pada manusia, seperti halnya *Alphapapilloma virus*, *Betapapilloma virus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus*, dan *Nupapillomavirus*. Dari beberapa virus yang paling sering ditemui ialah genus *Alphapapillomavirus*.¹⁰

Tabel 2. 1. Klasifikasi Virus HPV¹⁰

Subfamili	Genus	Spesies	Tipe
<i>First Papilloma virinae</i>	Alpha-papillomavirus	α -1	HPV 32, HPV 42
		α 2	HPV 10, HPV 3, HPV 28, HPV 29, HPV 78
		α 3	HPV 61, HPV 72, HPV 81, HPV 83, HPV 84
		α 4	HPV 2, HPV 27, HPV 57
		α 5	HPV 26, HPV 51, HPV 69, HPV 82
		α 6	HPV 53, HPV 30, HPV 56, HPV 66
		α 7	HPV 18 , HPV 39, HPV 45, HPV 59, HPV 68, HPV 70
		α 8	HPV 7, HPV 40, HPV 43
		α 9	HPV 16 , HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 52, HPV 58, HPV 67
		α 10	HPV 6, HPV 11, HPV 13, HPV 44, HPV 74
		α 11	HPV 34, HPV 73
		α 12	RhPV
		α 13	HPV 54
		α 14	candHPV 90
		α 15	HPV 71

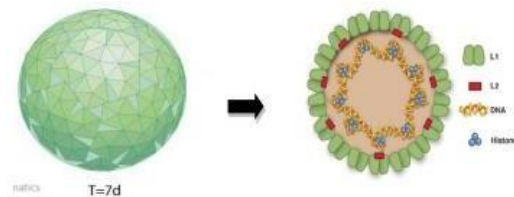
DNA sirkuler rantai ganda memiliki ukuran antara 5748 bp – 8607 bp adalah Genom HPV. Kemudian dikelompokkan ke 3 region seperti *Upstream Regulatory Region* (URR), region protein awal (*the early region*), dan region akhir (*the late region*).

Region awal mempunyai 45 % dari keseluruhan genom dan terdiri atas 6 ORF, mengkode protein non-struktural dengan memiliki tugas mengontrol replikasi DNA serta menginduksi transformasi keganasan dari sel inang. Enhancer element bertugas sebagai faktor penguat proses replikasi serta transkripsi. Gen pertama ialah L1, yang dikode menjadi protein yang berukuran sekitar 54.000 dalton serta ukuran dan susunan asam amino yang hampir sama pada tiap jenis virus HPV (highly conserved). Region URR ialah 15 % keseluruhan genom HPV serta terdiri atas enhancer element juga promoter. Promoter memiliki tugas sebagai origin of replication (ORF) virus yang berperan sebagai tempat pengikatan faktor transkripsi seluler. Region tersebut ada di antara L1 serta E6 ORF. gen kedua ialah L2, dikode menjadi protein dengan ukuran yang lebih kecil serta spesifik pada tiap tipe HPV. Gen L1 bersifat immunogenik sampai keberadaan antibody L1 pada serum pasien dipakai dalam menegakkan diagnosis pasien.¹⁰



Gambar 2. 2. Struktur Genom HPV 16¹⁰

HPV ialah double stranded DNA (dsDNA) yang tidak mempunyai selubung serta berdiameter 55 nm. Kapsid tersebut membalut satu molekul dsDNA sirkular. Molekul genom HPV berasosiasi pada molekul histon. Kapsid dari HPV berbentuk ikosahedral serta terdiri atas 72 capsomer pentamerik (320 protein L1) serta 12 molekul protein L2.¹⁰



Gambar 2. 3. Human papillomavirus (HPV)¹⁰

2.3 Kanker Serviks

2.3.1 Definisi Kanker Serviks

Kanker serviks atau kanker leher rahim merupakan penyakit keganasan yang terjadi pada leher rahim atau bisa disebut mulut rahim yang merupakan sisi terbawah dari uterus serta menonjol ke arah vagina.¹¹

2.3.2 Epidemiologi Kanker Serviks

Secara global, terdapat sekitar 500.000 lebih kasus baru kanker serviks setiap tahun. Setiap tahun sekitar 250.000 wanita meninggal karena kanker serviks. Di Amerika Serikat, sekitar 4000 wanita meninggal akibat kanker serviks. HPV

adalah virus penyakit menular seksual¹². Kematian akibat kanker serviks lebih meningkat pada wanita yang tidak skrining dalam lima tahun terakhir dan wanita yang tidak melakukan tindak lanjut pasca identifikasi lesi prakanker secara konsisten.¹³

Di seluruh dunia, kanker serviks adalah kanker paling sering keempat pada wanita. Terdapat 570.000 kasus baru serviks pada tahun 2018. Lebih dari 311.000 kematian akibat kanker serviks terjadi setiap tahun. Lebih dari 85% kematian ini terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Tujuh puluh persen kanker serviks di seluruh dunia disebabkan oleh dua jenis HPV (16 dan 18).³ Di Indonesia pada tahun 2013 jumlah kasus kanker serviks sekitar 98.692 kasus dengan prevalensi sekitar 0,8% kasus berdasarkan diagnosis dokter, Sementara di Provinsi Sumatera Utara dijumpai 4.694 kasus dengan prevalensi 0,7 % kasus berdasarkan diagnosis dokter.⁴

Menurut data Global Cancer Observatory (Globocan) 2020, sebanyak 36.633 (17.2%) sebagai kasus baru yang terdiagnosa di Indonesia dan dari data tersebut didapati kanker serviks menempati posisi ke-2. Hasil dari laporan Kementerian Kesehatan 31 Januari 2019, kasus kanker serviks terjadi pada 23,4 per 100.000 penduduk yang rata-rata kematian mencapai 13,9 per 100.000 penduduk.¹⁴ Angka kejadian kanker serviks di Kota Medan diperkirakan 0,028 per 100.000 penduduk. Sebuah studi yang dilakukan di RSUP H Adam Malik mayoritas pada kelompok umur > 41 tahun sebanyak 244 orang (81,1%).¹⁵

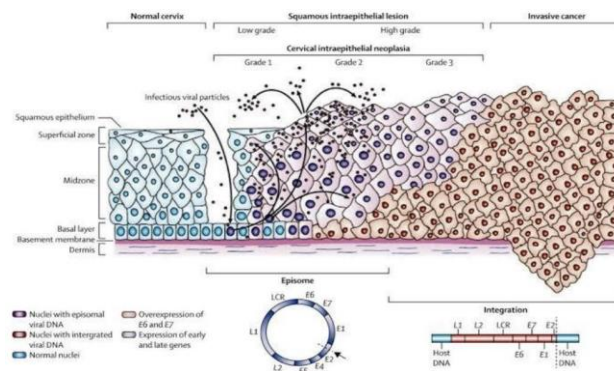
2.3.3 Etiologi Kanker Serviks

Human papillomavirus (HPV) merupakan etiologi dari penyakit kanker serviks, Human papillomavirus (HPV) dijumpai pada orang dengan riwayat melakukan seksual secara aktif. Terdapat lebih dari 130 jenis HPV yang diketahui, serta terdapat 20 jenis HPV yang diidentifikasi bisa mengakibatkan kanker. HPV tipe 16 dan 18 ialah jenis HPV yang paling sering menyebabkan kanker serviks invasif.¹¹

2.3.4 Patofisiologi Kanker Serviks

HPV adalah etiologi dari penyakit kanker serviks. Infeksi pada sel-sel epitel serviks dikarenakan adanya abrasi atau ulkus pada jaringan epitel disebabkan oleh HPV. Ekspresi gen HPV semakin sempurna sesuai dengan peningkatan maturasi dari sel pejamu atau host. Ketika menginfeksi sel basal, HPV kurang reproduktif (replikasi virus terjadi lama). Replikasi virus berlangsung lambat tetapi terus menerus. Saat fase ini, belum ada perubahan abnormal pada sel. Ketika sel epitel pejamu matang dan tidak berdiferensiasi lagi, replikasi genom HPV naik dan gen E6 dan E7 yang mengkode oncoprotein dan gen L1 dan L2 yang mengkode protein struktural akan diekspresi. Saat fase ini perubahan yang abnormal pada sel (immortal sel) terjadi dan virion baru dalam jumlah besar yang menginfeksi sel epitel lainnya yang masih normal mulai terbentuk. Perbedaan yang terjadi masih dalam skala kecil (CIN tahap I) dan respon imun masih bisa mengeliminasi infeksi saat fase tersebut. Tetapi jika toleransi terjadi, infeksi HPV segera menjadi persisten.¹⁰

Infeksi HPV yang persisten bisa mengakibatkan lesi menyebar dan menjadi invasif (CIN tahap II dan CIN tahap III). Ketika fase CIN tahap I, genom HPV belum terintegrasi secara lengkap pada sel pejamu bahkan masih ada yang tidak terintegrasi pada genom sel pejamu. Tetapi, pada CIN tingkat meningkat, DNA HPV sudah terintegrasi lengkap ke dalam genom sel pejamu. Integrasi ini mengakibatkan terhambatnya atau hilangnya gen pengkode protein E2. Akibat dari itu, fungsi protein E2 sebagai regulator transkripsi protein E6 dan E7 menjadi terhambat. Meningkatnya ekspresi protein E6 dan E7, kedua protein tersebut menghambat regulasi siklus sel dengan mengikat dan menginaktivasi dua protein suppressor tumor seperti protein p53 dan retinoblastoma (pRb). Mekanisme HPV ketika mengakibatkan kanker serviks melibatkan serangkaian protein non-struktural yaitu protein E6 dan E7 dengan membuat mekanisme apoptosis gagal dan pembelahan sel tidak terkendali yang berujung ke pembentukan sel kanker.¹⁰



Gambar 2. 4. Perkembangan Kanker Serviks¹⁰

2.3.5 Faktor Risiko Kanker Serviks

2.5.3.1 Usia

Usia menikah muda dibawah 20 tahun berisiko mengakibatkan kanker serviks dikarenakan epitel serviks uteri belum bisa dalam menerima spermatozoa. Semakin muda usia menikah, maka semakin meningkat juga risiko terkena kanker serviks.¹⁶

2.5.3.2 Aktivitas Seksual

Jika wanita punya lebih dari satu pasangan seksual dan aktif dalam seksual dan maka akan meningkatkan risiko mengalami kanker serviks, dikarenakan punya lebih dari satu pasangan seksual dan aktif dalam seksual bisa lebih meningkatkan penularan infeksi menular seksual atau penyakit kelamin. Dan hal tersebut dapat menyebabkan HPV masuk kedalam rahim, dimana nantinya virus tersebut akan memicu kanker dengan membuat sel mukosa serviks menjadi abnormal.¹⁶

2.5.3.3 Paritas

Apabila jumlah paritas lebih dari tiga kali, hal tersebut bisa berhubungan dengan terjadinya kanker serviks. Angka terjadinya paritas bisa menjadi tempat berkembangnya HPV, HPV masuk dan menginvasi sisi permukaan dari serviks. Hal tersebut dikarenakan trauma saat persalinan pervaginam. Wanita dengan angka

melahirkan tinggi dan dengan jarak persalinan yang dekat dapat memicu terjadinya kanker serviks.^{17 16}

2.5.3.4 Hygiene

Kebersihan alat genital yang tidak dijaga dengan baik dapat menyebabkan terjadinya penyakit servistis yang berkaitan erat dengan kanker serviks. Hal lain yang dapat menyebabkan wanita terkena kanker serviks adalah berhubungan seksual dengan pria yang tidak melakukan sirkumsisi.¹⁶

2.5.3.5 Merokok

Wanita dengan kebiasaan merokok berisiko terkena penyakit kanker serviks 4– 13 kali lebih tinggi. Hal tersebut dikarenakan nikotin yang ada pada rokok bisa membuat selaput lendir masuk ke sel mukosa di dalam rahim dan merangsang sel kanker serta memicu terjadinya kanker serviks. Tetapi tidak diketahui pasti jumlah nikotin yang bisa merusak DNA sel epitel skuamosa yang dapat memicu terjadinya infeksi HPV dan terjadinya penyakit kanker serviks.¹⁷

2.3.6 Manifestasi Klinis Kanker Serviks

Penderita kanker serviks biasanya asimtomatik pada stadium awal. Anamnesis dan fisik harus mencakup riwayat seksual termasuk usia pertama kali berhubungan seksual. Riwayat seksual mencakup pertanyaan tentang perdarahan postcoital dan nyeri selama hubungan seksual. Anamnesis meliputi pertanyaan tentang infeksi menular seksual sebelumnya, jumlah pasangan seumur hidup, riwayat infeksi HPV sebelumnya, riwayat human immunodeficiency virus, penggunaan tembakau, dan apakah pasien pernah mendapatkan vaksinasi HPV sebelumnya. Wanita harus ditanya tentang pola menstruasi dan perdarahan abnormal, keputihan yang persisten, iritasi, atau lesi serviks yang diketahui. Pemeriksaan fisik harus mencakup evaluasi lengkap genitalia eksterna dan interna. Pada wanita yang kanker serviks, temuan pemeriksaan mungkin termasuk serviks yang rapuh, lesi, erosi, atau perdarahan yang pemeriksaan dan adneksa tetap.¹⁸

2.3.7 Klasifikasi Kanker Serviks

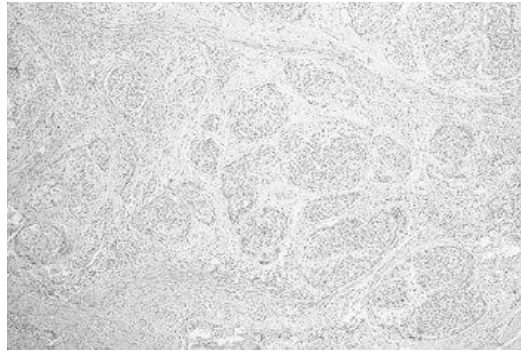
Berikut ini adalah tabel klasifikasi lesi prakanker sampai menjadi karsinoma invasif serviks uteri. Pemeriksaan histopatologik sebagai konfirmasi diagnostik.¹⁹

Tabel 2. 2. Klasifikasi World Health Organization (WHO) 2014¹⁹

<i>Squamous cell tumors and precursor</i>		<i>Glandular tumors and precursor</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Squamous intraepithelial lesions</i> • <i>Low-grade intraepithelial (LSIL)</i> • <i>High-grade intraepithelial (HSIL)</i> • <i>Squamous cell carcinoma</i> 		<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Adenocarcinoma in situ</i> 2. <i>Adenocarcinoma</i>
<i>Other epithelial tumors</i>		<i>Neuroendocrine tumors</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Adenosquamous carcinoma</i> 2. <i>Adenoid basal carcinoma</i> 3. <i>Adenoid cystic carcinoma</i> 4. <i>Undifferentiated carcinoma</i> 		<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Low-grade neuroendocrine tumor</i> 2. <i>High-grade neuroendocrine carcinoma</i>

- Squamous Cell Carcinoma

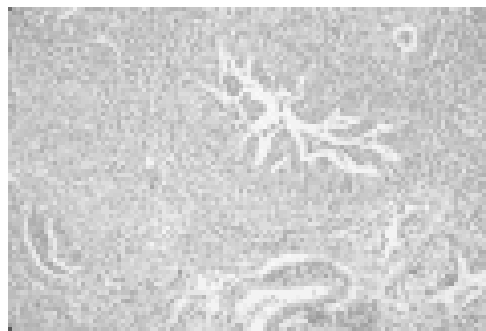
Mayoritas karsinoma serviks adalah karsinoma sel skuamosa yang diklasifikasikan sebagai nonkeratinisasi sel besar atau keratinisasi sel besar. Karsinoma nonkeratin dicirikan oleh sel-sel skuamosa dengan inti hiperkromatik dan sejumlah kecil sitoplasma.²⁰



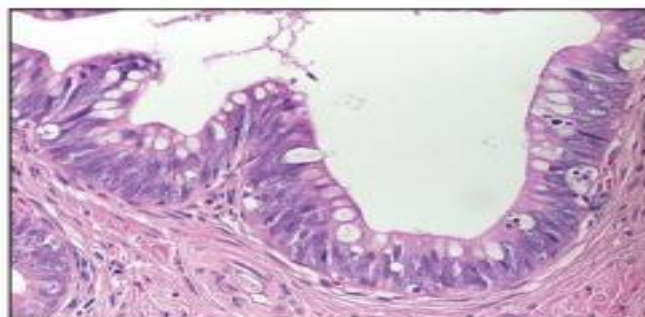
Gambar 2. 5. *Squamous cell carcinoma, nonkeratinizing*²⁰

- Adenocarcinoma

Adenokarsinoma mewakili 20% hingga 25% dari karsinoma serviks saat ini, Usia rata-rata saat diagnosis untuk pasien dengan adenokarsinoma invasif adalah antara 47 dan 53 tahun.²⁰



Gambar 2. 6. *Mucinous adenocarcinoma, endocervical type*²⁰



Gambar 2. 7. Adenocarcinoma in situ (AIS)⁴¹

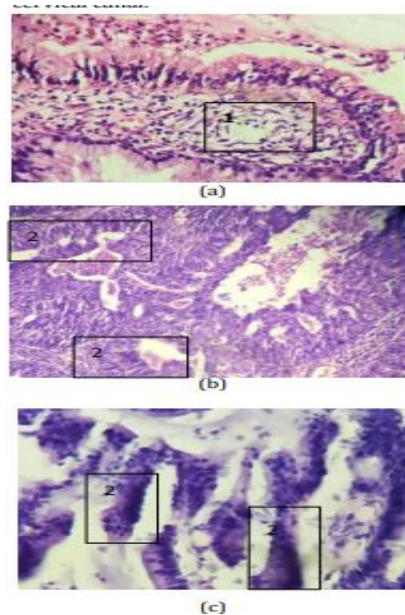
Berikut ini adalah tabel *grading* histopatologi kanker serviks.

Tabel 2. 3. *Histologic Grading & Differentiation*²²

Grade	<i>Differentiation</i>	Definisi
I	<i>Well differentiated</i> <i>Differentiated, NOS</i>	Diferensiasi baik
II	<i>Moderately differentiated Moderately well differentiated</i> <i>Intermediate differentiation</i>	Diferensiasi sedang
III	<i>Poorly differentiated</i>	Diferensiasi buruk
IV	<i>Undifferentiated</i> <i>Anaplastic</i>	Tidak berdiferensiasi

Diferensiasi menggambarkan seberapa banyak atau sedikit tumor menyerupai jaringan normal dari mana ia muncul. Secara umum, kata keterangan "*well*", "*moderately*", dan "*poorly*" digunakan untuk menunjukkan tingkat diferensiasi, yang mendekati *grade* I, II, dan III. "*undifferentiated*" dan "*anaplastic*" biasanya sesuai dengan *grade* IV.²²

Sistem *grading* histopatologi ditetapkan berdasarkan derajat pleomorfisme inti, ukuran anak inti, jumlah mitotik dan nekrosis, dimana seluruhnya berkorelasi dengan tingkat pertumbuhan. Berdasarkan derajat perluasan diferensiasi skuamosa, tumor terbagi menjadi tipe *well differentiated* (*keratinizing*), *moderately differentiated*, dan *poorly differentiated*. Jenis *well differentiated* lebih sering terjadi pada wanita usia produktif sedangkan jenis *poorly differentiated* lebih banyak ditemukan pada usia tidak produktif yaitu >50 tahun.⁵²



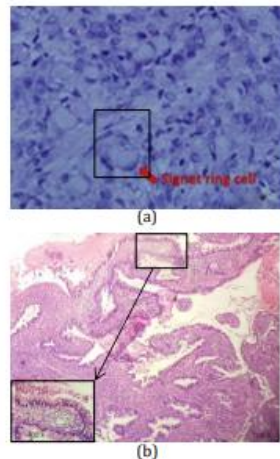
Gambar 2. 8. Adenocarcinoma. (a) Microscopic (code Bp/569/19) of Poorly differentiated of adenocarcinoma type or G3, 400x, (b) Microscopic (code Bp/1822/19) of Moderately differentiated of adenocarcinoma type or G2, 200x. (c) Microscopic (code Bp/45/19) of Well differentiated of adenocarcinoma type or G1, 400x. 1. Signet ring cell, G (Grade). Stain : HE.⁵³

Gambar diatas menunjukkan tiga jenis histopatologi adenokarsinoma, yang terbagi menjadi tiga tingkatan, yaitu: *Poorly differentiated type of adenocarcinoma* (Grade 3) sebagai yang paling banyak tipe ganas; b. *Moderately differentiated of adenocarcinoma* (Grade 2); dan *Well differentiated of adenocarcinoma* (Grade 1). Pembagian kelas ini mengacu pada the AJCC / UICC TNM 7th Ed. *College of American Pathologists* (CAP).⁵³

Well differentiated of adenocarcinoma atau Grade 1, ditandai dengan kelenjar yang telah menjamur dan mengalami disorganisasi. Lapisan epitel kelenjar terdiri dari sel epitel toraks proliferasif, stroma terdiri dari jaringan ikat berserat, suatu jenis sel dengan pertumbuhan sel kanker yang lambat, serta mikroskopis gambar terlihat sangat mirip dengan sel normal dan kurang cenderung menyebar daripada di tingkat yang lebih tinggi.⁵³

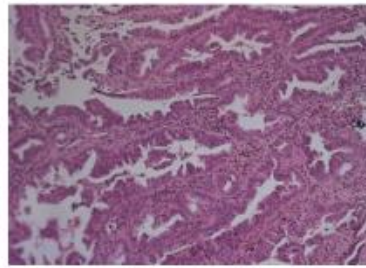
Neoplastic glands on adenocarcinoma telah terlihat cukup kontras pada Gambar 2.8. Inti dari adenokarsinoma membesar dan memanjang, dengan

kromatin kasar dan gelap. Serta sitoplasma musin menunjukkan penipisan relatif dan menunjukkan abnormal aktivitas mitosis. *Poorly differentiated adenocarcinoma* adalah jenis adenokarsinoma yang paling ganas. Jenis kanker ini ditandai oleh proliferasi sel epitel dengan bentuk bulat bentuk dengan penampilan sel cincin stemple, Rasio N/C ditingkatkan, kromatin mentah, sitoplasma eosinofilik dan stroma dengan infiltrasi jaringan ikat neutrofilik polimorfonuklear inflamasi sel leukosit. Ini sama seperti sebelumnya penelitian yang menyatakan bahwa sel cincin meterai adenokarsinoma adalah kasus yang jarang terjadi dan kebanyakan terjadi pada kanker metastatik yang berasal dari organ lain seperti lambung, payudara, usus besar/rektum, atau ovarium.⁵³



Gambar 2. 9. *Microscopic of poorly differentiated of adenocarcinoma with signet ring cell: (a) 200x and (b) Microscopic of sample code Bp/569/19 100x and 400x. Stain: HE.*⁵³

Gambar 2.9 menunjukkan bahwa penampilan sel cincin stempel dalam *poorly differentiated of adenocarcinoma*. Pada perbesaran 200x bentuk bulat terlihat pada sampel, sedangkan pada Perbesaran 400x pun tertampil lebih jelas struktur jaringan dan penampilan cincin stempel sel.



Gambar 2. 10. *Microscopic of Moderately differentiated of adenocarcinoma.*

*Stain: HE 100x*⁵³

Moderately differentiated type of adenocarcinoma atau disebut *moderate differentiation (G2)*, ditandai dengan toraks sel epitel dengan nukleus yang membesar dan proliferasi kelenjar dengan struktur berkisi terjadi. Jadi sama dengan pengertian dari moderat, yang berarti masih dalam kondisi sedang di mana sel terlihat lebih abnormal daripada baik dibedakan dan tumbuh sedikit lebih cepat tetapi tidak diklasifikasikan sebagai yang paling ganas.⁵³

2.3.8 Pencegahan Kanker Serviks

a. Pencegahan primer

Pencegahan primer dengan melakukan vaksinasi, yaitu vaksin HPV. Terdapat tiga jenis vaksin yang berbeda dalam jumlah jenis kandungan HPV. Beda apa yang dikandung dan apa yang ditargetkan, walaupun tidak semua tersedia di semua lokasi, yaitu²³:

- Vaksin HPV Quadrivalent (Gardasil®) yang menjadi target ialah HPV tipe 6, 11, 16 dan 18.
- Vaksin 9-valen (Gardasil 9®) yang menjadi target ialah tipe HPV yang mirip dengan vaksin quadrivalent (6, 11, 16 dan 18) serta tipe 31, 33, 45, 52 dan 58.
- Vaksin bivalen (Cervarix ®) yang menjadi target ialah HPV tipe 16 dan 18.

Kelompok sasaran vaksinasi yang disarankan WHO yaitu anak perempuan rentang usia 9 hingga 14 tahun yang belum aktif secara seksual. Dikarenakan mereka mempunyai respons imun yang lebih baik terhadap vaksin dibandingkan remaja akhir.²³ Akan tetapi CDC (Center for Disease Control) dan FDA (Food and Drug Administration) menyetujui vaksin HPV pada orang yang sudah menikah dan aktif secara seksual dengan rentang usia antara 27 tahun sampai 45 tahun. Tidak mengalami penyakit yang berat (severe illness), tidak memiliki riwayat alergi yang mengancam jiwa terutama alergi latex atau yeast.

Pilihan vaksin bergantung pada biaya dan ketersediaan. Vaksin bisa mencegah terjadinya kanker serviks lebih dari 95% yang penyebabnya adalah HPV tipe 16 dan 18 dan mempunyai perlindungan silang pada jenis HPV lain.²⁴

b. Pencegahan sekunder

Pencegahan sekunder ialah dengan skrining dini. Prognosis nya baik jika diketahui saat masih awal terpapar. Kegiatan skrining dini dilakukan dengan tes pap smear atau IVA. Wanita yang sudah menikah bisa melakukan pap smear pada rentang usia 46 - 49 tahun apabila muncul keluhan dari salah satu tanda dan gejala kanker serviks sebagai pertanda manifestasi infeksi yang lalu.²⁵ Selain itu wanita dengan faktor risiko kanker serviks seperti berhubungan seksual saat usia muda < 18 tahun dan wanita dengan jumlah pasangan seksual lebih dari satu, sebaiknya melakukan tes pap smear setiap tahun, dimulai saat onset seksual intercourse yang aktif.²⁶

2.3.9 Stadium kanker Serviks

Stadium kanker serviks dapat dijelaskan seperti tabel dibawah ini :

Tabel 2. 4. Stadium Kanker Serviks ²⁷

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

2.3.10 Diagnosis Kanker Serviks

Menurut United States Preventative Services Task Force (USPTF), skrining Pap smear atau IVA disarankan sejak usia 21 tahun. Tes HPV dimulai sejak usia 30 tahun dengan sitologi Pap smear. Skrining disarankan tiap tiga tahun, pada wanita dengan hasil skrining normal maka termasuk risiko rendah terkena kanker serviks. Pada wanita dengan usia 30 tahun, sitologi dapat dilakukan setiap lima tahun

dengan tes HPV. Rekomendasi Level A atau wanita yang status risiko rendah dan skrining normal yang konsisten dapat menghentikan sitologi kanker serviks dan tes HPV pada usia 65 tahun. Wanita yang telah menjalani histerektomi abdominal total termasuk pengangkatan serviks karena penyakit jinak, tidak memerlukan skrining lebih lanjut.²⁸

2.3.11 Tatalaksana Kanker Serviks

Lesi prakanker dikelola secara konservatif pada wanita dengan usia lebih muda dari 25 tahun. Mayoritas temuan abnormal pada wanita yang lebih muda dari 25 tahun yaitu displasia serviks berisiko rendah dan akan sembuh secara spontan. Kolposkopi mengevaluasi sitologi abnormal yang persisten atau lesi yang diduga berisiko lebih besar daripada lesi dengan risiko rendah. Hal ini dikelola sesuai dengan temuan. Lesi berisiko rendah dapat diawasi dan dievaluasi ulang, dan lesi berisiko besar dapat diobati berdasarkan ukuran, lokasi, dan stadium. Cryotherapy atau eksisi dilakukan untuk mengelola lesi pra-kanker yang terbatas dengan melihat ukuran dan kedalaman. Conization, laser atau *Loop Electrosurgical Excision Procedure* (LEEP) digunakan dalam mengelola lesi yang mencakup kanal endoserviks dan lebih luas. LEEP dapat memberikan visualisasi yang lebih baik dari squamocolumnar junction dan memberikan manfaat dengan lebih sedikit perdarahan dalam pengaturan rawat jalan.²⁹

Jika kanker terdiagnosis, langkah manajemen selanjutnya adalah menentukan stadium agar menentukan perawatan lebih lanjut. Stadium didasarkan pada temuan dan hasil dari pemeriksaan, temuan jaringan, pencitraan, dan tanda dan gejala yang dilaporkan. Grading didasarkan pada ukuran dan kedalaman kanker dan tanda-tanda penyebaran ke organ lain. Pengobatan penyakit stadium awal seperti histerektomi radikal. Bagi wanita yang menginginkan kehamilan pada penyakit kanker serviks stadium awal, konisasi mungkin adalah pengobatan awal. Kemoterapi dan radiasi biasanya adalah langkah selanjutnya dalam pengobatan setelah histerektomi agar memperlambat pertumbuhan kanker.²⁹

2.3.12 Komplikasi Kanker Serviks

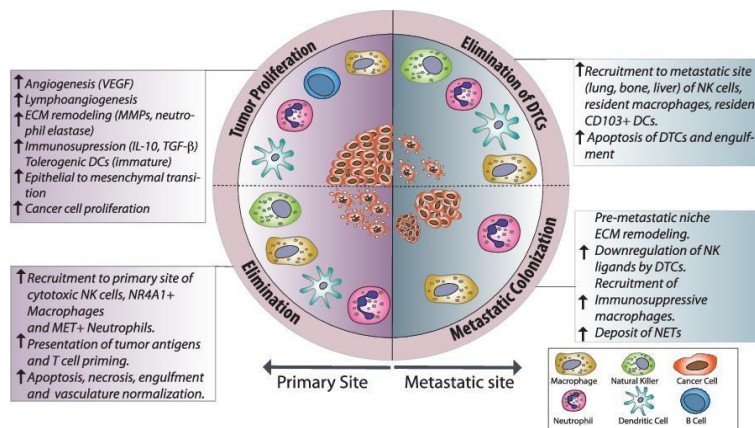
Komplikasi penyakit dan perawatan terkait dengan penyakit kanker serviks. Komplikasi dapat berupa gagal ginjal, hidronefrosis, nyeri, limfedema, gangguan perdarahan, dan fistula. Gejala sisa yang mungkin jarang terjadi ialah indeks orbital dan kebutaan.³⁰

2.3.13 Prognosis Kanker Serviks

Estimasi efektivitas vaksinasi HPV mencapai angka 90%.³¹ faktor risiko independen dikarenakan keterlambatan diagnosis kanker serviks disebabkan oleh skrining yang tidak konsisten.³² Tingkat kelangsungan hidup mungkin kurang dari 50%. Faktor-faktor yang berhubungan terhadap perbedaan hasil dapat mencakup perbedaan dalam pemberian perawatan berbasis bukti, tahap diagnosis selanjutnya, penyebaran kelenjar getah bening, usia, dan ukuran serta invasi tumor pada saat diagnosis. Tingkat kelangsungan hidup lima tahun agar kanker serviks bisa mendekati angka 92%.¹³

2.4 Peran Sistem Imunitas Pada Sel Kanker

Sel kanker dapat menghindari kehancuran oleh sistem kekebalan dikarenakan sejak pertama kali sel-sel inflamasi diamati pada tumor manusia, banyak upaya telah diinvestasikan dalam pemahaman yang lebih baik tentang peran kompleks sel inflamasi dalam karsinoma. Respon imun adaptif berkontribusi terhadap tumorigenesis dengan memilih klon agresif, menginduksi immunosupresi, dan merangsang proliferasi dan metastasis sel kanker.³³



Gambar 2. 11. Peran Sistem Imunitas Pada Sel Kanker³³

Selama tahap awal perkembangan tumor, sel imun sitotoksik menjadi sebagai pembunuh alami (NK) dan sel T CD8⁺ mengenali dan menghilangkan sel kanker yang lebih imunogenik. Fase pertama eliminasi ini memilih proliferasi varian sel kanker yang kurang imunogenik dan karena itu tidak terlihat oleh deteksi imun. Sebagai jaringan neoplastik berkembang menjadi tumor yang dapat dideteksi secara klinis. Misalnya, meningkat sel T yang diinfiltrasi tumor berkorelasi dengan prognosis yang baik pada banyak kanker, tingkat infiltrasi makrofag yang meningkat berkorelasi dengan prognosis yang lebih buruk.³³

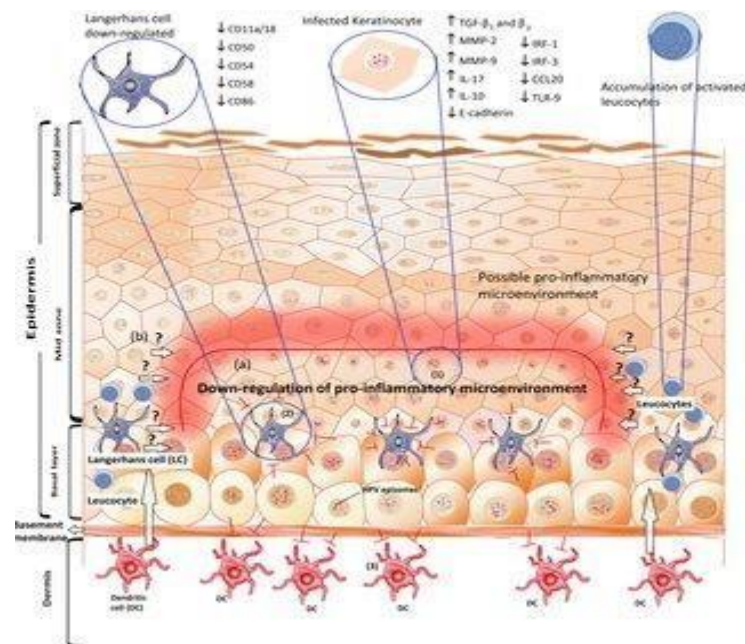
2.5 Respon Imun Terhadap HPV

Kanker serviks ialah kanker paling umum kedua pada wanita di seluruh dunia, dan pada manusia Infeksi papillomavirus (HPV) adalah etiologi utama dapat menyebabkan penyakit ini. Lebih dari 100 jenis HPV telah diidentifikasi dan 38 di antaranya bisa menginfeksi saluran anogenital. Berdasarkan potensi onkogeniknya, HPV diklasifikasikan sebagai risiko meningkat (HR-HPV) atau risiko rendah (LR-HPV), dengan dikaitkan pada kanker anogenital, kutil kelamin, serta lesi epitel. HPV16 adalah jenis yang sering ditemukan pada kasus kanker serviks, diikuti oleh HPV18.³⁴

HPV ialah virus DNA dengan genom sirkular sekitar 8000 bp yang mengandung regio, mengkode protein virus awal E6, E7, E8, E1, E2, E4 dan E5, dan regio akhir, mengkode Protein L1 dan L2, itu merupakan komponen kapsid virus. Daerah kendali panjang (LCR) ialah wilayah non-encoding yang terlibat dalam replikasi dan transkripsi virus. Ekspresi protein virus berkaitan dengan

program diferensiasi sel dan protein karena itu diekspresikan secara berbeda dalam lapisan epitel serviks. Protein yang pertama kali diekspresikan ialah E1 dan E2, yang mengatur replikasi dan transkripsi virus. Formasi kompleks E1-E2 dibutuhkan untuk pengikatan helikase E1 yang stabil ke situs ori LCR. E2 ialah yang mengatur transkripsi gen HPV yang diekspresikan lebih dulu. Ketika E2 mengikat ke empat domain pengikat E2 di LCR ia mengontrol tingkat transkripsi dari onkogen virus E6 dan E7.³⁴

Langkah transformasi bukanlah kejadian umum dari infeksi HPV. Hanya sejumlah kecil lesi serviks yang terinfeksi dengan tipe HPV risiko meningkat berkembang menjadi kanker serviks. Genom HPV berintegrasi secara acak ke dalam DNA inang. Selama proses ini, DNA HPV selalu pecah pada posisi apapun dalam wilayah E1-E2. Ketika E2 hilang, E6 dan E7 menjadi aktif diekspresikan, mempromosikan transformasi serviks.³⁴



Gambar 2. 12. Respon Imun Terhadap HPV³⁴

Respon imun berperan penting dalam membersihkan sebagian besar infeksi ini, tetapi beberapa infeksi tidak dapat dihilangkan dan dapat bertahan selama beberapa tahun. Selama tahap awal infeksi HPV, respon imun bawaan host menjadi lini pertama pertahanan terhadap infeksi. Dendritic (DC), Langerhans (LC),

pembunuh alami (NK), pembunuh alami T (NKT) sel dan keratinosit merupakan sel penting yang terlibat dalam mempromosikan respon imun adaptif terhadap infeksi HPV dan merupakan fokus dari tinjauan ini. Sebagian besar sel dapat mempromosikan proses pro-inflamasi yang dimediasi sitokin, yang menghubungkan bawaan dengan respon imun adaptif. Selain itu, sel NK mampu secara langsung mengeliminasi sel yang terinfeksi HPV. Tetapi, HPV bisa menghindari respon imun, terutama melalui aksi protein E6 dan E7. Mekanisme virus dari penghindaran imun berkisar dari modulasi sitokin dan ekspresi chemo-attractant hingga perubahan presentasi antigen, dan down-regulation jalur IFN dan molekul. Penghindaran respon imun oleh HPV sangat penting pada keberhasilan infeksi.³⁴

2.6 Rasio Neutrofil Limfosit

Rasio neutrofil limfosit ialah perbandingan jumlah neutrofil absolut dengan limfosit absolut. Jumlah neutrofil absolut dan limfosit absolut dapat diketahui melalui pemeriksaan yang rutin dilakukan di rumah sakit yaitu pemeriksaan hitung jenis leukosit dan jumlah leukosit.³⁵ Nilai RNL telah digunakan sebagai tanda keparahan pada infeksi bakteri. Selain itu, juga dapat digunakan dalam menentukan prognosis bagi pasien pneumonia dan kanker. Kenaikan RNL dapat menjadi indikasi prognosis yang buruk.³⁶

Terjadinya neutrofilia dan limfositopenia relatif berhubungan dengan keganasan dan menunjukkan penurunan sistem kekebalan tubuh manusia. Mekanisme neutrofilia seperti pelepasan *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) oleh sel tumor. Leukositosis berhubungan dengan tumor dan sel supresor yang diinduksi oleh G-CSF, hal tersebut menunjukkan sifat tumor yang progresif dan radioresisten secara cepat. Limfositopenia menunjukkan penurunan pada sistem imun tubuh, dapat terlihat dengan penurunan jumlah limfosit T4 helper dan T8 supresor. Parameter sistem imun tubuh manusia yang paling berkaitan dengan keganasan ialah RNL. Peningkatan RNL terkait dengan indikator prognostik yang buruk di berbagai kanker.⁶

Neutrofil telah dianggap sebagai sumber utama VEGF yang bersirkulasi, yang berperan penting pada angiogenesis terkait tumor melalui produksi banyak

sitokin inflamasi seperti faktor nekrosis tumor, IL-1, IL-6 dan memberikan efek yang menguntungkan lingkungan mikro untuk kelangsungan hidup dan proliferasi tumor. Namun sebaliknya, limfosit memiliki peranan penting pada respon imun spesifik kanker. Telah ditunjukkan bahwa peningkatan infiltrasi limfosit ke dalam jaringan tumor menunjukkan prognosis yang baik. Peningkatan RNL berkaitan dengan *Overall Survival* (OS) yang lebih buruk dan *Progression Free Survival* (PFS) yang lebih pendek pada pasien kanker serviks, yang sesuai dengan hasil penelitian dengan beberapa jenis kanker lainnya.³⁷

Leukosit sangat berperan penting dalam rangka respons inflamasi sistemik. Respons imun terhadap endotoksin salah satunya adalah dengan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit sehingga *Neutrophil lymphocyte ratio* (RNL) akan meningkat. RNL diperoleh dari perbandingan jumlah neutrofil absolut dan limfosit absolut. Nilai-nilai ini dapat diperoleh dari pemeriksaan darah rutin yang sering dilakukan di rumah sakit. Rasio neutrofil limfosit diukur dari analisis hitung jenis leukosit darah tepi. Rata - rata jumlah neutrofil responden sehat adalah 4.300 sel/ml, dan limfosit 2.100 sel/ml, dengan rata - rata RNL yaitu 2,15.³⁸

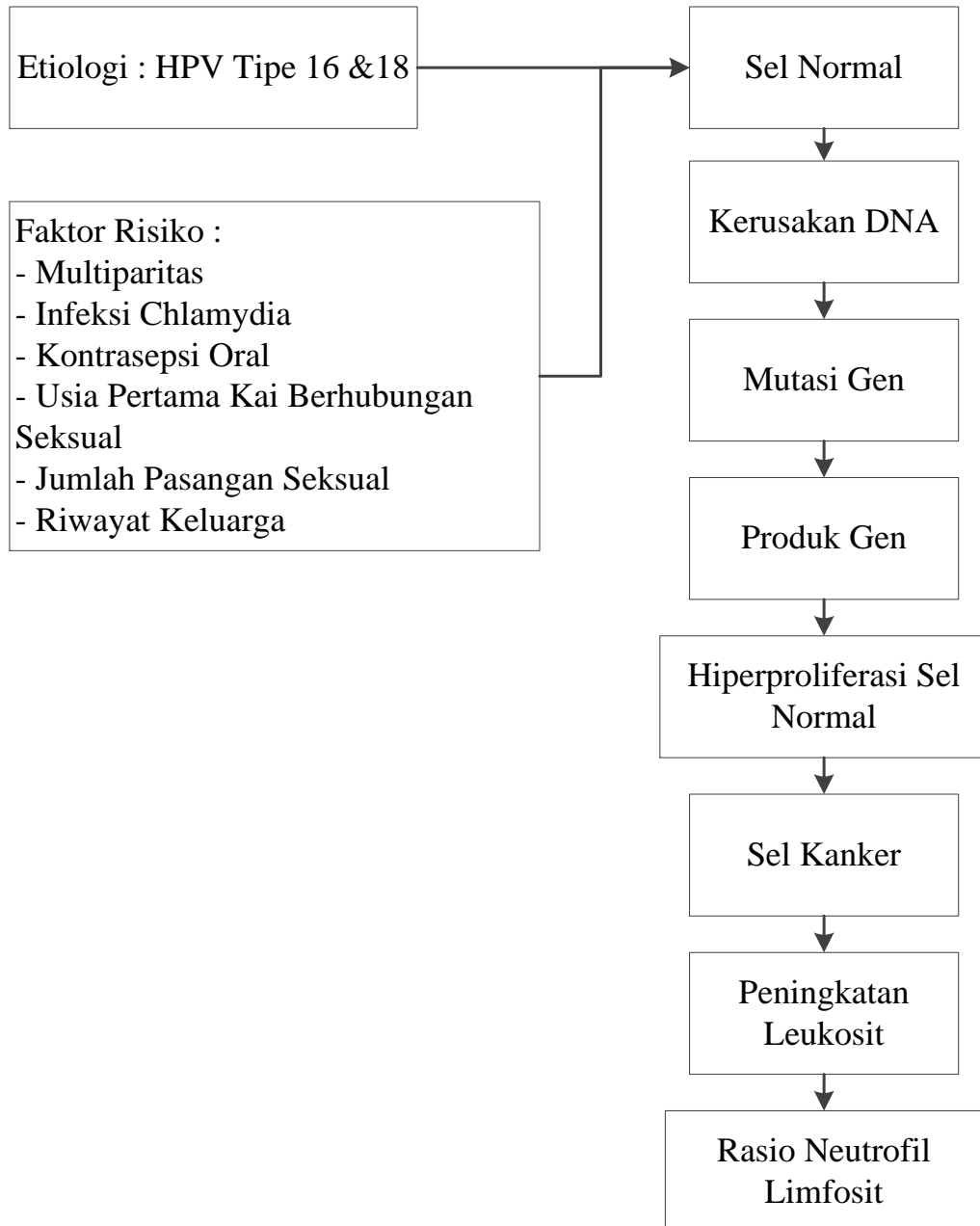
Rasio neutrofil limfosit (RNL) merupakan biomarker inflamasi yang dapat digunakan sebagai indikator inflamasi sistemik. RNL berguna dalam menandakan gejala inflamasi ataupun stress pada seorang pasien dengan kondisi penyakit yang kritis. Meningkatkan rasio neutrofit ini dapat diakibatkan pada sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi yang digunakan sebagai penanda diagnostik sepsis. Respon imunitas terhadap infeksi ini pada umumnya ditandai dengan meningkatkan jumlah neutrofil dan menurunnya jumlah limfosit.³⁹

Pada penelitian Li *et al* menunjukkan bahwa nilai RNL 2,49 pada pasien kanker serviks stadium IIB.⁴⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Prabawa *et al* menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif yang kuat ditemukan antara stadium kanker serviks dan RNL serta memiliki nilai RNL dengan nilai mean 2,68 yang artinya menyatakan bahwa peningkatan nilai RNL dapat digunakan dalam memprediksi stadium kanker serviks.⁶

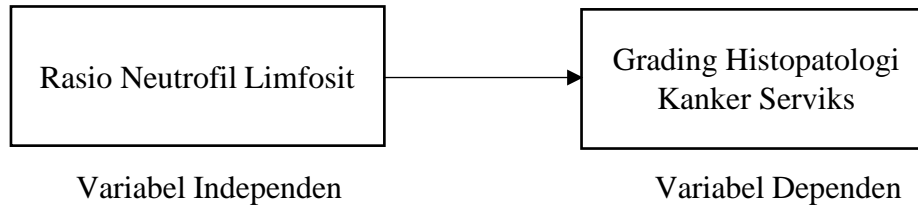
Rasio neutrofil limfosit berkaitan erat dengan progresifitas sekaligus

penanda prognosis. Rasio neutrofil limfosit adalah jumlah neutrofil dibagi dengan jumlah limfosit.⁴⁰ Menurut Prabawa *et al* RNL yang tinggi berkorelasi dengan buruknya prognosis pasien dan sebaliknya semakin rendah RNL maka semakin baik prognosinya. Rasio Neutrofil Limfosit tinggi sebelum pengobatan dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Rasio Neutrofil Limfosit tinggi berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk karena neutrofil membantu proliferasi kanker dengan menyediakan molekul-molekul bioaktif yang diperlukan dalam perkembangan sel kanker antara lain sitokin, arginase 1 (ARG-1), protease serin, matrix-degrading proteinase dan reactive oxygen species (ROS). Oleh karena itu, pertumbuhan kanker akan lebih mudah karena jumlah neutrofil di sel kanker meningkat.⁶ Menurut Prabawa *et al* RNL telah menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam memprediksi invasi kanker serviks dengan median 3,38 dari 282 subjek.⁶ Sesuai dengan penelitian yang dilakukan Zou tahun 2020 yang meliputi 6041 subjek dengan median 2,46. Nilai RNL > 3,80 dianggap tinggi dan rendah apabila RNL < 1,60.⁴¹ Menurut penelitian yang dilakukan oleh Meng tahun 2019 tingkat kelangsungan hidup adenokarsinoma serviks kira-kira 10% - 20% 5 tahun lebih rendah dari pada karsinoma sel skuamosa serviks. ⁴²

2.7 Kerangka Teori Penelitian



2.8 Kerangka Konsep Penelitian



2.9 Hipotesis Penelitian

Ha : Terdapat hubungan yang signifikan rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi kanker serviks.

Ho : Tidak terdapat hubungan yang signifikan rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi kanker serviks.

BAB 3
METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	<i>Grading</i> histopatologi kanker serviks	Diferensiasi kanker serviks yang ditetapkan berdasarkan derajat pleomorfisme inti, ukuran anak inti, jumlah mitotik dan nekrosis, dimana seluruhnya berkorelasi dengan tingkat pertumbuhan.	Observasi mikroskopis	Mikroskop	1. Well differentiated 2. Moderately differentiated 3. Poorly differentiated 4. Undifferentiated	Nominal
2.	RNL (Rasio Neutrofil Limfosit)	Prosedur rutin untuk membuktikan suatu respon inflamasi sistemik, yang nilainya didapat dari pembagian nilai neutrofil absolut dan limfosit absolut pada pemeriksaan darah lengkap. Cara menghitung neutrofil absolut dan limfosit absolut : jumlah sel darah putih x %	Hasil pemeriksaan rasio neutrofil limfosit yang didapat dari rekam medis	Rekam medis	1. Rendah: < 3,38 2. Tinggi : ≥ 3,38	Ordinal

neutrofil atau %
limfosit / 100. Cara
menghitung RNL:
neutrofil absolut /
limfosit absolut.

3.2 Jenis Penelitian

Penelitian yang dilakukan bersifat analitik observasional dengan pendekatan studi cross-sectional, yang bertujuan untuk mencari hubungan antara variable independent yaitu rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan variable dependent yaitu *grading* histopatologi kanker serviks pada objek penelitian. Lalu ditafsirkan secara statistik dan deskriptif.

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini mulai dilakukan pada bulan Agustus 2022 – Desember 2022.

3.3.2 Tempat Penelitian

Lokasi dari penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dan di RS Vina Estetika Medan.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1 Populasi Penelitian

Populasi yang dipakai dari penelitian ini yaitu seluruh hasil rekam medik serta slide sediaan histopatologi kanker serviks pada pasien yang terdiagnosis kanker serviks di RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022.

3.4.2 Sampel Penelitian

Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *total sampling* dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel dari penelitian ini adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan lolos dari kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi:

1. Pasien yg sudah di diagnosis kanker serviks dari pemeriksaan klinis dan

histopatologi.

2. Dijumpai pemeriksaan rasio neutrofil limfosit (RNL) di rekam medis.
3. Data pribadi pasien di rekam medis lengkap.

Kriteria eksklusi:

1. Pasien kanker serviks dengan penyakit penyerta.
2. Data rekam medis tidak lengkap.

3.5 Teknik Pengumpulan Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder rekam medik dengan melihat pemeriksaan rasio neutrofil limfosit (RNL) serta slide sediaan histopatologi kanker serviks pada penderita kanker serviks.

3.6 Pengolahan Data dan Analisis Data

3.6.1 Pengolahan Data

a. *Editing*

Proses pengeditan data yang dikumpulkan untuk diperiksa ketepatan dan kelengkapannya

b. *Coding*

Data yang dikumpulkan dikoreksi dan diberikan kode tertentu sebelum diolah dengan komputer

c. *Entry*

Memasukkan data ke dalam program komputer

d. *Data cleaning*

Pemeriksaan data yang dimasukkan ke program komputer kembali untuk menghindari adanya kesalahan

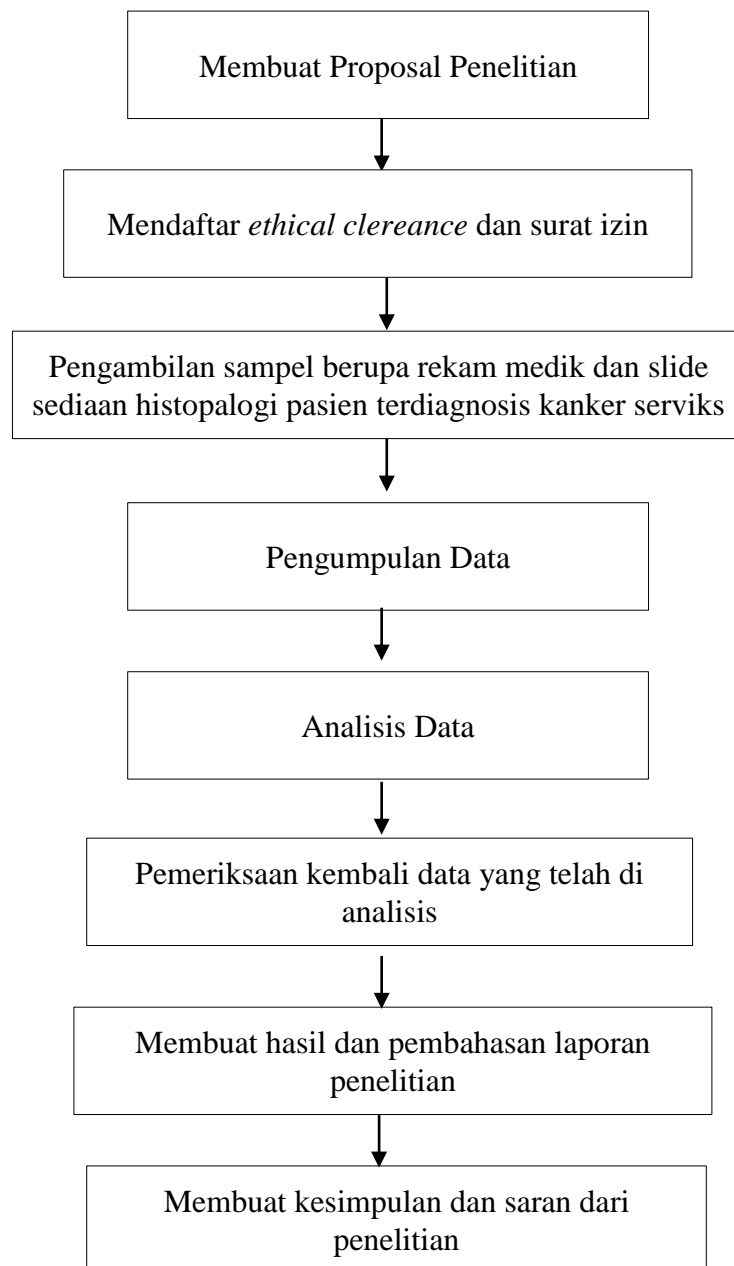
e. *Saving*

Penyimpanan data yang sudah siap untuk diolah

3.6.2 Analisis Data

Seluruh data yang terkumpul dianalisis menggunakan uji *Chi Square* dan diolah menggunakan program komputer. Semua analisis dilakukan dengan menggunakan SPSS. Semua data dicatat dan dikelompokkan sesuai kriteria yang telah disepakati.

3.7 Alur Penelitian



BAB 4
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Analisis Univariat

4.1.1.1 Distribusi Karakteristik Usia Penderita Kanker Serviks

Tabel 4. 1. Tabel Distribusi Karakteristik Usia Penderita Kanker Serviks

Usia	n	%
30 – 40	2	7,7
41 – 50	9	34,6
51 – 60	10	38,5
>60	5	19,2
Total	26	100

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa dari 26 pasien kanker serviks di RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022 didominasi oleh kelompok usia 51 – 60 yaitu 38,5% (10 pasien), diikuti oleh kelompok usia 41 – 50 yaitu 34,6% (9 pasien), kelompok usia >60 yaitu 19,2% (5 pasien) dan kelompok usia yang paling sedikit mengalami kanker serviks adalah kelompok usia 30 – 40 yaitu 7,7% (2 pasien).

4.1.1.2 Distribusi Rasio Neutrofil Limfosit Penderita Kanker Serviks

Tabel 4. 2. Distribusi Rasio Neutrofil Limfosit Penderita Kanker Serviks

Rasio Neutrofil Limfosit	n	%
Rendah	19	73,1
Tinggi	7	26,9
Total	26	100

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa dari 26 pasien kanker serviks di RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022 terdapat 73,1% (19 pasien) yang memiliki nilai RNL rendah, sedangkan terdapat 26,9% (7 pasien) dengan nilai RNL yang

tinggi.

4.1.1.3 Distribusi Grading Histopatologi Penderita Kanker Serviks

Tabel 4. 3. Distribusi Grading Histopatologi Penderita Kanker Serviks

Grading Histopatologi	n	%
<i>Well Differentiated</i>	11	42,3
<i>Moderately Differentiated</i>	8	30,8
<i>Poorly Differentiated</i>	4	15,4
<i>Undifferentiated</i>	3	11,5
Total	26	100

Tabel 4.3 menunjukkan bahwa dari 26 pasien kanker serviks di RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022 terdapat 42,3% (11 pasien) yang termasuk dalam *grading well differentiated*, 30,2% (8 pasien) yang termasuk dalam *grading moderately differentiated*, 15,4% (4 pasien) yang termasuk dalam *grading poorly differentiated*, 11,5% (3 pasien) yang termasuk dalam *grading undifferentiated*.

4.1.2 Analisis Bivariat

4.1.2.1 Hubungan Rasio Neutrofil dengan Grading Histopatologi Penderita Kanker Serviks

Tabel 4. 4. Hubungan Rasio Neutrofil dengan Grading Histopatologi Penderita Kanker Serviks

Rasio Neutrofil Limfosit	Grading Histopatologi								Total	p value	
	<i>Well Differentiated</i>		<i>Moderately Differentiated</i>		<i>Poorly Differentiated</i>		<i>Undifferentiated</i>				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Rendah	10	90,9	7	87,5	1	25	1	33,3	19	73,1	0,025
Tinggi	1	9,1	1	12,5	3	75	2	66,7	7	26,9	
Total	11	100	8	100	4	100	3	100	26	100	

Berdasarkan tabel 4. 4. diketahui bahwa dari 19 pasien kanker serviks dengan rasio neutrofil limfosit rendah di RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022 *grading* histopatologi yang paling banyak dijumpai adalah kelompok *well*

differentiated yaitu 90,9% (10 pasien), diikuti oleh kelompok *moderately differentiated* yaitu 87,5% (7 pasien), untuk *grading undifferentiated* adalah 33,3% (1 pasien) dan untuk *grading poorly differentiated* adalah 25% (1 pasien). Sedangkan dari 7 pasien kanker serviks dengan rasio neutrofil limfosit tinggi di RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022 *grading histopatologi* yang paling banyak dijumpai adalah *poorly differentiated* yaitu 75% (3 pasien), diikuti oleh kelompok *grading undifferentiated* yaitu 66,7% (2 pasien), untuk kelompok *moderately differentiated* adalah sebanyak 12,5% (1 pasien) dan kelompok *well differentiated* sebanyak 9,1% (1 pasien).

4.2 Pembahasan

Berdasarkan table 4.1 didapatkan bahwa dari 26 sampel penderita kanker serviks di RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022 dengan rentang usia penderita kanker serviks terbanyak ialah pada rentang usia 51 – 60 tahun yaitu 38,5% (10 pasien) dan paling sedikit pada rentang usia 30 – 40 tahun yaitu 7,7% (2 pasien). Demikian hal tersebut terkait dengan data statistik *American Cancer Society* yang menyebutkan bahwasannya kasus kanker serviks lebih sering terjadi pada wanita dengan rentang usia 35 – 44 tahun dengan usia rata-rata terdiagnosis pada usia 50 tahun serta pada wanita berusia diatas 65 tahun ditemukan lebih dari 20% kasus kanker serviks.⁴³ Menurut penelitian yang dilakukan oleh S, Ngatun dan D, Riawati bahwasannya pemeriksaan IVA test lebih sering dilakukan wanita dengan usia dibawah 40 tahun guna skrining awal deteksi kanker serviks.⁴⁴

Berdasarkan tabel 4.2 didapatkan bahwa penderita kanker serviks di RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022 dengan rasio neutrofil limfosit rendah lebih banyak dibanding penderita kanker serviks dengan rasio neutrofil limfosit tinggi yaitu 73,1% (19 pasien). Sedangkan penderita kanker serviks dengan rasio neutrofil limfosit yang tinggi, lebih tidak dominan yaitu 26,9% (7 pasien). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Yusuf *et al* dimana pada penelitian tersebut dilakukan penelitian pada pasien COVID-19 ditemukan

pasien dengan RNL rendah lebih mendominasi yaitu sebanyak 68,5% dan pasien dengan RNL tinggi lebih sedikit yaitu 31,5%.⁴⁵ Menurut penelitian yang dilakukan oleh *Pistelli et al* yang meneliti RNL pada penderita kanker payudara ditemukan jumlah yang memiliki RNL rendah lebih banyak dibandingkan dengan yang memiliki RNL Tinggi yaitu 81,1% dan 18,9%.⁴⁶ Demikian juga dengan penelitian yang dilakukan oleh *Nakano et al* dimana RNL rendah lebih mendominasi dengan persentase yaitu 71,9% dibandingkan dengan RNL tinggi yaitu 28,1%.⁴⁷

Pada penelitian ini menggunakan nilai *cut-off* 3,38. Dimana dikatakan rendah jika nilai RNL $< 3,38$ dan dikatakan tinggi jika nilai RNL $\geq 3,38$. Hal ini berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh *Prabawa et al* dimana pada penelitian tersebut dilakukan penelitian pada pasien dengan kanker serviks dengan nilai *cut-off* 3,38.⁶ Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh *Pistelli et al* ditemukan nilai *cut-off* sebesar 3,0 pada penderita kanker payudara.⁴⁶

Rasio neutrofil limfosit ialah perbandingan jumlah neutrofil absolut dengan limfosit absolut. Jumlah neutrofil absolut dan limfosit absolut dapat diketahui melalui pemeriksaan yang rutin dilakukan di rumah sakit yaitu pemeriksaan hitung jenis leukosit dan jumlah leukosit.³⁵ RNL sering digunakan sebagai *predictive value* untuk prognosis / evaluasi keparahan penyakit dibuktikan dengan adanya hubungan antara nilai RNL dan keparahan penyakit . Seperti pada penelitian yang dilakukan oleh *Prabawa et al* dimana pada penelitian tersebut didapatkan hubungan yang signifikan antara RNL dengan kondisi *early* dan *advance stages* pada pasien kanker serviks dengan nilai $p = < 0.001$. Dimana ditemukan pada *advance stage* nilai RNL signifikan lebih tinggi dibandingkan *early stage*. Didapatkan juga nilai sensitivitas dan spesifitas RNL yang tinggi dalam mengevaluasi tingkat keparahan / *staging* kanker serviks.⁶ Sehingga pada penelitian tersebut disimpulkan bahwa RNL dapat memberikan informasi yang berguna dalam memprediksi stadium kanker serviks. Pada

penelitian meta analisis yang dilakukan oleh zou *et al* juga menemukan hubungan antara RNL dengan *overall survival* dimana ditemukan nilai RNL yang lebih tinggi pada pasien dengan *worse overall survival*.⁴¹ Pada penelitian tersebut juga disimpulkan bahwa nilai RNL bisa digunakan menjadi *prognostic value* pada pasien kanker serviks.⁴¹

Berdasarkan tabel 4.4 diketahui terdapat hubungan yang signifikan antara RNL dan *grading* histopatologi kanker serviks dengan nilai *chi-square* $p = 0,021$; namun tidak memenuhi syarat untuk dilakukannya uji *chi-square* dikarenakan nilai *expected count* lebih dari 20%. Kemudian digunakan uji alternatif yaitu uji *Kruskal Wallis* dan didapatkan hasil $p = 0,025$. Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa pada penelitian ini terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi kanker serviks Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kulahci *et al* dimana pada penelitian tersebut didapatkan hubungan yang signifikan antara RNL dengan *Grading* Histopatologi pada penderita tumor endokrin dengan nilai $p = <0,001$.⁴⁸ *Grading* histopatologi yang semakin buruk menandakan semakin parah / agresif tumornya yang berhubungan dengan tingkat keparahan / keganasan dari kanker.⁴⁹ Menurut penelitian Lee *et al* pada penderita *cervical carcinoma* didapatkan hubungan yang signifikan antara RNL dengan FIGO *Stage* dengan nilai $p = <0,001$; yang kemudian dijelaskan bahwa semakin tinggi RNL *Value* nya semakin tinggi juga tingkatan FIGO *stage*-nya. Berdasarkan penelitian tersebut dan penelitian-penelitian yang dijabarkan sebelumnya dapat disimpulkan bahwa RNL yang semakin tinggi menandakan semakin ganas / parahnya suatu kanker dan mempengaruhi survival outcome suatu kasus keganasan.⁵⁰ Demikian juga NLR yang semakin tinggi menandakan semakin ganas / parahnya suatu kanker menurut penelitian-penelitian yang telah peneliti jabarkan diatas. Menurut teori juga dikatakan ada hubungan antara RNL dengan keganasan kanker, mekanisme yang mendasari tentang hubungan antara tingginya RNL dan *outcome* yang buruk memang belum bisa dijelaskan,

tetapi sangat berkaitan dengan hubungan antara RNL dengan inflamasi. Beberapa teori disebut bisa menjelaskan hubungan ini. Pertama, neutrophil, monosit dan platelet diketahui sebagai pemicu pertumbuhan tumor melalui beberapa mekanisme yang berbeda, dimana limfosit merupakan hal yang penting untuk mengeliminasi sel kanker, dan serum albumin dalam protein plasma digunakan sebagai indikasi kecukupan nutrisi penderita. Ini menjelaskan sebagian mengapa peningkatan nilai sangat berkaitan dengan prognosis yang buruk.⁵¹ Penelitian ini sesuai dengan teori yang telah dijabarkan diatas.

4.3 Keterbatasan Penelitian

Adapun keterbatasan penelitian ini adalah:

1. Sampel dalam penelitian ini hanya terdiri dari 26 sampel.
2. Penelitian ini hanya menilai grading histopatologi kanker serviks dengan rasio neutrofil limfosit.
3. Sedikitnya jurnal pendukung mengenai grading histopatologi kanker serviks dan rasio neutrofil limfosit pada penderita kanker serviks.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data tentang hubungan nilai RNL dengan *grading* histopatologi kanker serviks dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Jumlah pasien penderita kanker serviks yang melakukan biopsi di RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022 adalah sebanyak 26 orang.
2. Pada penderita kanker serviks di RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022 dijumpai RNL yang rendah dijumpai pada penderita kanker serviks tipe *well differentiated*, sedangkan RNL yang tinggi dijumpai pada penderita kanker serviks tipe *poorly differentiated*.
3. *Grading* histopatologi yang paling mendominasi pada penderita kanker serviks di RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022 adalah *well differentiated*.
4. Terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil limfosit dengan *grading* histopatologi kanker serviks pada RS Vina Estetika Medan Tahun 2019 – 2022.

5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait penelitian ini dan penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan variasi data penelitian yang lebih banyak yang tidak didapatkan pada penelitian ini. Bagi penelitian berikutnya dapat menjadikan penelitian ini sebagai referensi untuk melakukan penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Endalew DA, Moti D, Mohammed N, Redi S, Alemu BW. Knowledge and practice of cervical cancer screening and associated factors among reproductive age group women in districts of Gurage zone, Southern Ethiopia. A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(9 September):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0238869
2. Heena H, Durrani S, Alfayyad I, et al. Knowledge, Attitudes, and Practices towards Cervical Cancer and Screening amongst Female Healthcare Professionals: A Cross-Sectional Study. *J Oncol*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/5423130
3. Laelago Ersado T. Cervical Cancer Prevention and Control. *Cerv Cancer -A Glob Public Heal Treatise*. Published online 2021. doi:10.5772/intechopen.99620
4. Kementerian Kesehatan RI. Situasi Penyakit Kanker Indonesia. *Pus Datadan Inf Kemenkes RI*. 2015;(2).
5. Yin X, Wu L, Yang H, HongBo Yang. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with ovarian cancer. *Medicine*98. Published online 2019.
6. Prabawa IPY, Bhargah A, Liwang F, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictive value of hematological markers in cervical cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019;20(3):863-868. doi:10.31557/APJCP.2019.20.3.863
7. Das D, Sarkar B, Mukhopadhyay S, Banerjee C, Mondal SB. An altered ratio of CD4+ And CD8+ T lymphocytes in cervical cancer tissues and peripheral blood - A prognostic clue? *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2018;19(2):471-478. doi:10.22034/APJCP.2018.19.2.471
8. Jonska-Gmyrek J, Gmyrek L, Zolciak-Siwinska A, Kowalska M, Fuksiewicz M, Kotowicz B. Pretreatment neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios as predictive factors for the survival of cervical adenocarcinoma patients. *Cancer Manag Res*. 2018;10:6029-6038.

doi:10.2147/CMAR.S178745

9. Rinata E, Widowati H. *Genetika & Biologi Reproduksi.*; 2020.
10. Evriarti P, Yasmon A. Patogenesis Human Papillomavirus (HPV) pada Kanker Serviks. Jakarta. Jurnal Biotek Medisiana Indonesia. *J Biotek Medisiana Indones.* 2019;8.1:23-32.
11. Dianti N. Perbandingan Risiko Ca Serviks Berdasarkan Personal Hygiene Pada Wanita Usia Subur Di Yayasan Kanker Wisnuwardhana Surabaya. *Jurnal Promkes*, 4(1), 82. Published online 2017.
12. Kuhn L, Denny L. The time is now to implement HPV testing for primary screening in low resource settings. *Prev Med.* May;98:42-44. Published online 2017.
13. Rauh-Hain J, Melamed A, Schaps D, Bregar A. Racial and ethnic disparities over time in the treatment and mortality of women with gynecological malignancies. *Gynecol Oncol.* Apr;149(1):4-11. Published online 2018.
14. GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer 2020. *Glob Cancer Obs Cancer Today.* 2021;419:2020-2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>
15. Girsang VI, Afriani D, Octavia FLSY. Karakteristik Pasien Penderita Kanker Serviks di Rumah Sakit Umum Pusat Provinsi Sumatera Utara. *J Teknol Kesehat dan Ilmu Sos.* 2021;3(1). <http://e-journal.sari-mutiara.ac.id/index.php/tekesnos/article/view/2195/1517>
16. Fitrisia CA, Khambri D, Utama BI, Muhammad S. Analisis Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Lesi Pra Kanker Serviks pada Wanita Pasangan Usia Subur di Wilayah Kerja Puskesmas Muara Bungo 1. *J Kesehat Andalas.* 2020;8(4):33-43. doi:10.25077/jka.v8i4.1147
17. Jayaselvi B, Kanchana S. Assessment of Risk Factors of Cervical Cancer among Married Women in Selected Coastal Region, Kerala-A Descriptive Study. *Int J Sci Healthc Res.* 2018;3(3):11.
18. Wang X, Huang X, Zhang Y. Involvement of Human Papillomaviruses in Cervical Cancer. *Front Microbiol.* ;9:2896. Published online 2018.

19. RI K. Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks. Published online 2015.
20. Jhingran A, Patricia J. Histologic classification of epithelial tumors. *NCBI Statpearls*. Published online 2022.
21. Lax S. Histopathology of cervical precursor lesions and cancer. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat*. 2011;20(3):125-133.
22. NIH. Code for Histologic Grading and Differentiation. *Natl Cancer Inst SEER Train Modul*. Published online 2020.
23. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(5). doi:10.1002/14651858.CD009069.pub3
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Genital HPV Infection – CDC Fact Sheet. CDC Fact Sheets. Published online 2014:1-2. doi:CS246943B.
25. Hakimah U. HUBUNGAN USIA MENIKAH DAN PARITAS DENGAN TINDAKAN PAP- SMEAR DI YAYASAN KANKER WISNUWARDHANA. Published online 2016. doi:10.20473/jbe.v4i3
26. Yunafri PMAH& A. Gambaran Pengetahuan Tentang Faktor Risiko Dan Pencegahan Kanker Serviks Pada Pasien Wanita Yang Sudah Menikah Di Puskesmas Lalang. *TjyybjbAcCn*. 2021;5(3):58-66.
27. Lee SI, Atri M. 2018 FIGO staging system for uterine cervical cancer:Enter Cross-sectional Imaging. *Radiology*. 2019;292(1):15-24. doi:10.1148/radiol.2019190088
28. Fowler J, Maani E. Cervical Cancer. *Natl Cent Biotechnol Inf*. Published online 2022.
29. Senol T, Polat M, Ozkaya E. Comparison of Two Step LEEP and Cold Conisation For Cervical Intraepithelial Lesions to Decrease Positive Surgical Margins. *Asian Pac J Cancer Prev*. ;17(7):3317-20. Publishedonline 2016.
30. Pergialiotis V, Bellos I, Thomakos N. Survival outcomes of patients with cervical cancer and accompanying hydronephrosis: A systematic review of

- the literature. *Oncol Rev.* Jan 14;13(1):387. Published online 2019.
31. Spinner C, Ding L, Bernstein, DI B. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women. *Pediatrics.* Feb;143(2). Published online 2019.
 32. Castellano T, Ding K, Moore K. Simple Hysterectomy for Cervical Cancer: Risk Factors for Failed Screening and Deviation From Screening Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* Apr;23(2):124-128. Published online 2019.
 33. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev.* 2018;32(19-20):1267-1284. doi:10.1101/GAD.314617.118
 34. Amador-Molina A, Hernández-Valencia JF, Lamoyi E, Contreras-Paredes A, Lizano M. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses.* 2013;5(11):2624-2642. doi:10.3390/v5112624
 35. Ummaimah Epiloksa A, Efrida A, Syahrul Z. Hubungan Rasio Neutrofil – Limfosit Dengan Skor Sequential Organ Failure Assesment Pada Pasien Sepsis Di Intensive Care Unit RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 2020;9(1S):16-21. doi:10.25077/jka.v9i1s.1150
 36. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. *medRxiv.* 2020;807:2020.02.10.20021584. doi:10.1101/2020.02.10.20021584
 37. Huang QT, Zhou L, Zeng WJ, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cell Physiol Biochem.* 2017;41(6):2411-2418. doi:10.1159/000475911
 38. Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Sakurazawa N, Yamada M, Uchida E. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Oncologic Outcomes of Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.

39. Westerdijk K SK. The Value of The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in The Diagnosis of Sepsis in Patients Admitted to The Intensive Care Unit:A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2019;14(2).
40. Nur S, Fachir I, Yuseran H, et al. PERBEDAAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA KANKER SERVIKS TIPE KARSINOMA SEL SKUAMOSA DAN TIPE ADENOKARSINOMA. 2019;05:357-362.
41. Zou P, Yang E, Li Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent predictor for survival outcomes in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-10. doi:10.1038/s41598-020-79071-x
42. Meng N, Wang J, Sun J et al. Using amide proton transfer to identify cervical squamous carcinoma/adenocarcinoma and evaluate its differentiation grade. *Magnetic Resonance Imaging*. 2019;61:9-15.
43. Society AC. Key Statistic for Cervical Cancer. 2022. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/about/key-statistics.html>.
44. Sab'ngatun S, Riawati D. Hubungan Antara Usia Dengan Deteksi Dini Kanker Serviks Metode Iva. *Avicenna J Heal Res*. 2019;2(2):104-110. doi:10.36419/avicenna.v2i2.306
45. Yusuf Y, Nurisyah S, Hasyim AA, et al. Evaluasi Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) untuk Diagnosis COVID-19 pada Pasien di RS Tadjuddin Chalid, Makassar, Indonesia. *Jurnal Bionature*. 2021;22(2):79-85.
46. Pistelli M, De Lisa M, Ballatore Z, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio may be a useful tool in predicting survival in early triple negative breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2015;15(1):1-9. doi:10.1186/s12885-015-1204-2
47. Nakano K, Hosoda M, Yamamoto M, Yamashita H. Prognostic significance of pre-treatment neutrophil: Lymphocyte ratio in japanese patients with breast cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(7):3819-3824.
48. Kulahci O, Koseci T. The Correlation of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio and the Platelet-Lymphocyte Ratio With Pathological Findings in Neuroendocrine Tumors. *Cureus*. 2021;13(8). doi:10.7759/cureus.17164
49. Puangphaka Masena, Pranot Nantiyakul. CLINICOPATHOLOGICAL

FEATURES OF INVASIVE CARCINOMA OF NO SPECIAL TYPE OF THE BREAST IN SANGLAH HOSPITAL FROM JANUARY 1ST, 2014 UNTIL APRIL 30TH, 2015. 2557;4(1):88-100.

50. Lee YY, Choi CH, Kim HJ, et al. Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1555-1561.
51. Putera GDA, Mulyawan IM, Sudartana IK. Hubungan antara Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL), staging, dan grading histopatologi pasien kanker kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis.* 2020;11(3):1354-1358. doi:10.15562/ism.v11i3.780
52. Puspasari A. 2020. Hubungan Faktor Risiko dengan Tipe Histopatologi pada Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr Soetomo. Skripsi. Program Studi Kebidanan: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
53. 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

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

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama :

Umur :

Alamat :

No. HP :

Menyatakan bersedia menjadi responden kepada:

Nama : Reyhan Khaira Helmita Nst

NPM : 1908260069


Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Untuk melakukan penelitian dengan judul “**Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dengan Grading Histopatologi Kanker Serviks**”. Dan setelah mengetahui dan menyadari sepenuhnya risiko yang mungkin terjadi, dengan ini saya menyatakan bersedia dengan sukarela memfasilitasi peneliti berupa slide histopatologi sebagai subjek penelitian tersebut. Jika sewaktu-waktu ingin berhenti, saya berhak untuk tidak melanjutkan keikutsertaan saya terhadap penelitian ini tanpa ada saksi apapun.

Medan, 2021

(_____)

Lampiran 2. Ethical Clearance



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

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 935/KEPK/FKUMSU/2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Reyhan Khaira Helmita Nst
Principal in investigator

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

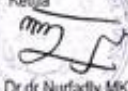
Dengan Judul
Title


"HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN GRADING HISTOPATOLOGI KANKER SERVIKS"
"RELATIONSHIP OF NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO WITH HISTOPATHOLOGICAL GRADING OF CANCER 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 Laki Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 31 Oktober 2022 sampai dengan tanggal 31 Oktober 2023
The declaration of ethics applies during the periode Oktober' 31, 2022 until Oktober' 31, 2023

Medan, 31 Oktober 2022
 Ketua

 Dr. dr. Nurfadly MKT



Lampiran 3. Surat Izin Penelitian



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Bila menjabah surat ini agar disebarkan 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 : 1403 /II.3.AU/UMSU-08/A/2022
 Lamp. : -
 Hal : **Mohon Izin Penelitian**

Medan, 10 Rabi'ul Akhir 1444 H
 05 November 2022 M

Kepada : Yth. **Direktur RS Vina Estetika Medan**
 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 : Reyhan Khaira Helmita Nst
 NPM : 1908260069
 Semester : VII (Tujuh)
 Fakultas : Kedokteran
 Jurusan : Pendidikan Dokter
 Judul : Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Grading Histopatologi 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. Peringgal



Lampiran 4. Rekam Medis

No	Nama Inisial	Status	Pekerjaan	Usia (Tahun)	Kasus	Tahun
1	RF	SM	IRT	62	KS	2019
2	RKM	BM	PS	58	KS	2019
3	AMP	SM	PS	51	KS	2019
4	PAA	SM	IRT	56	KS	2019
5	SZI	SM	IRT	62	KS	2019
6	NK	SM	PS	61	KS	2020
7	YR	SM	IRT	47	KS	2020
8	TAU	BM	IRT	63	KS	2020
9	HF	SM	IRT	43	KS	2020
10	ITA	SM	IRT	55	KS	2020
11	DWT	SM	PS	61	KS	2021
12	URP	SM	PS	57	KS	2021
13	SF	SM	PS	36	KS	2021
14	MAS	BM	IRT	48	KS	2021
15	APR	SM	IRT	59	KS	2021
16	NJ	SM	IRT	44	KS	2021
17	RH	SM	IRT	46	KS	2021
18	DS	SM	IRT	57	KS	2022
19	KMH	SM	IRT	46	KS	2022
20	IM	SM	IRT	59	KS	2022
21	AFW	SM	IRT	48	KS	2022
22	RHK	BM	IRT	57	KS	2022
23	AA	SM	PS	47	KS	2022
24	NSK	SM	IRT	34	KS	2022
25	PAP	SM	PS	46	KS	2022
26	RK	BM	IRT	59	KS	2022

Lampiran 5. Master Data

NO	RNL	Grading Histopatologi Kanker Serviks
1	1	1
2	1	1
3	1	1
4	1	1
5	1	1
6	1	1
7	1	1
8	1	1
9	1	1
10	1	1
11	1	2
12	1	2
13	1	2
14	1	2
15	1	2
16	1	2
17	1	2
18	1	3
19	1	4
20	2	1
21	2	2
22	2	3
23	2	3
24	2	3
25	2	4
26	2	4

Lampiran 6. Data Statistik SPSS

HASIL UJI STATISTIK SPSS

		Usia			Cumulative Percent
		Frequency	Percent	Valid Percent	
Valid	30-40	2	7.7	7.7	7.7
	41-50	9	34.6	34.6	42.3
	51-60	10	38.5	38.5	80.8
	>60	5	19.2	19.2	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

		Rasio Neutrofil Limfosit			Cumulative Percent
		Frequency	Percent	Valid Percent	
Valid	Rendah	19	73,1	73,1	73,1
	Tinggi	7	26,9	26,9	100,0
	Total	26	100,0	100,0	

		Grading Histopatologi Kanker Serviks			Cumulative Percent
		Frequency	Percent	Valid Percent	
Valid	Well Differentiated	11	42,3	42,3	42,3
	Moderately Differentiated	8	30,8	30,8	73,1
	Poorly Differentiated	4	15,4	15,4	88,5
	Undifferentiated	3	11,5	11,5	100,0
	Total	26	100,0	100,0	

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
RNL * Grading Histopatologi Kanker Serviks	26	100.0%	0	0.0%	26	100.0%

Rasio Neutrofil Limfosit * Grading Histopatologi Kanker Serviks Crosstabulation

		Grading Histopatologi Kanker Serviks				Total
		Well Differentiated	Moderately Differentiated	Poorly Differentiated	Undifferentiated	
Rasio Neutrofil Limfosit Rendah	Count	10	7	1	1	19

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	9.731 ^a	3	.021
Likelihood Ratio	9.242	3	.026
Linear-by-Linear Association	7.124	1	.008
N of Valid Cases	26		

a. 6 cells (75.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .81.

	Expected Count	8.0	5.8	2.9	2.2	19.0
Tinggi	Count	1	1	3	2	7
	Expected Count	3.0	2.2	1.1	.8	7.0
Total	Count	11	8	4	3	26
	Expected Count	11.0	8.0	4.0	3.0	26.0

Ranks

Grading Histopatologi Kanker Serviks		N	Mean Rank
Rasio Neutrofil Limfosit	Well Differentiated	11	11.18
	Moderately Differentiated	8	11.63
	Poorly Differentiated	4	19.75
	Undifferentiated	3	18.67
	Total	26	

Test Statistics^{a,b}

Rasio Neutrofil
Limfosit

Kruskal-Wallis H	9.357
df	3
Asymp. Sig.	.025

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Grading Histopatologi Kanker Serviks

Statistics

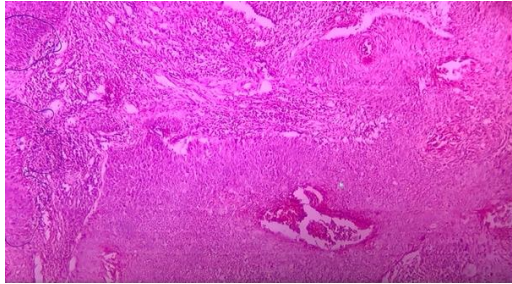
Usia

N	Valid	26
	Missing	0

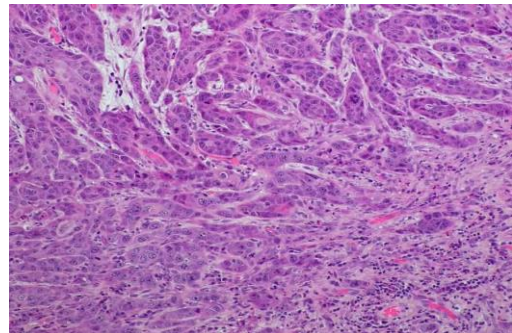
Lampiran 7. Dokumentasi



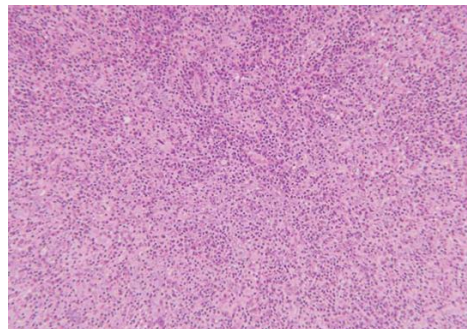
Well Differentiated



Moderately Differentiated



Poorly Differentiated



Undifferentiated

