

**HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI
SQUAMOUS CELL CARCINOMA (SCC) SERVIKS DENGAN
*TUMOR-ASSOCIATED NEUTROPHIL (TAN)***

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

Nanda Safira Alisa

04011381722192

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2020**

HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI SQUAMOUS CELL
CARCINOMA (SCC) SERVIKS DENGAN TUMOR-ASSOCIATED NEUTROPHIL
(TAN)
Oleh:

NANDA SAFIRA ALISA
04011381722192

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, Desember 2020

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

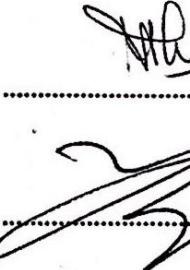
Pembimbing I
dr. Citra Dewi, Sp.PA (K)
NIP. 198012052010122001

Pembimbing II
dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Pengaji I
dr. Ika Kartika Edi P, Sp.PA (K)
NIP. 196303101990022002

Pengaji II
Drs. Joko Marwoto, M.S
NIP. 195703241984031001


.....



.....

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes
NIP. 197207172008012007

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

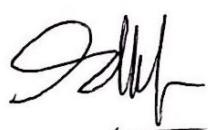
Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Desember 2020
Yang membuat pernyataan



(Nanda Safira Alisa)

Pembimbing I



dr. Citra Dewi, Sp.PA (K)
NIP. 198012052010122001

Mengetahui,

Pembimbing II



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

| | | |
|---------------|---|------------------------|
| Nama | : | Nanda Safira Alisa |
| NIM | : | 04011381722192 |
| Program Studi | : | Pendidikan Dokter Umum |
| Fakultas | : | Kedokteran |
| Jenis Karya | : | Skripsi |

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI *SQUAMOUS CELL CARCINOMA (SCC)* SERVIKS DENGAN *TUMOR-ASSOCIATED NRUTROPHIL* (TAN)

Beserta perangkatnya yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, Desember 2020

Yang membuat menyatakan,



Nanda Safira Alisa
NIM. 04011381722192

ABSTRAK

HUBUNGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI *SQUAMOUS CELL CARCINOMA (SCC)* SERVIKS DENGAN *TUMOR-ASSOCIATED NEUTROPHIL (TAN)*

(Nanda Safira Alisa, Desember 2020, 77 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Karsinoma serviks merupakan salah satu kanker yang sering dijumpai pada wanita, menurut data *World Health Organization* (WHO) karsinoma serviks menempati urutan ke empat jenis kanker yang mematikan. Karsinoma serviks merupakan tumor ganas yang tumbuh pada jaringan leher rahim yang umumnya disebabkan oleh *Human Papilloma Virus* (HPV) tipe 16 dan 18. Diketahui neutrofil adalah salah satu jenis sel darah putih yang paling banyak beredar pada tubuh manusia. Neutrofil yang menginfiltasi tumor atau *Tumor Associated Neutrophil (TAN)* ditemukan pada berbagai jenis kanker, kepadatan TAN dapat menentukan prognostik jenis tumor atau kanker pada masing-masing individu. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologi SCC serviks dengan TAN pada pasien SCC serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Jenis penelitian ini adalah analitik dengan metode *cross-sectional*, pengumpulan data pada penelitian ini menggunakan arsip slide sebanyak 37 sampel yang terdiagnosis *squamous cell carcinoma (SCC)* serviks di bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Hasil: Dari 37 sampel penelitian, didapatkan karakteristik klinikopatologi mayoritas pasien SCC serviks terjadi pada kelompok usia ≥ 51 (51,4%), dengan jenis histopatologi *non-keratinizing SCC* sebanyak (75,7%) dan derajat diferensiasi terbanyak yaitu *moderately differentiated* (75,7%). Kepadatan TAN banyak didapatkan pada kepadatan TAN rendah (73%). Terdapat hubungan yang signifikan antara derajat diferensiasi dan kepadatan TAN ($p= 0,035$) dan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dan kepadatan TAN ($p= 0,269$).

Kesimpulan: Diterangkan semakin tinggi derajat diferensiasi, maka nilai kepadatan TAN semakin rendah, namun pada penelitian ini perhitungan neutrofil belum dapat dipastikan apakah anti-tumor (N1) atau pro-tumor (N2).

Kata Kunci: *Squamous Cell Carcinoma serviks, Tumor Associated Neutrophil*, karakteristik klinikopatologi, prognostik

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Citra Dewi, Sp. PA (K)
NIP.198012052010122001

Pembimbing II



dr. Susilawati, M.Kes
NIP.197802272010122001

ABSTRACT

**CORRELATION BTWEEN THE CLINICOAPTHOLOGICAL
CHARACTERISTICS OF CERVICAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA
(SCC) WITH TUMOR-ASSOCIATED NEUTROPHIL (TAN)**

(Nanda Safira Alisa, December 2020, 77 pages)
Faculty of Medicine Sriwijaya University

Background: Cervical carcinoma is one of the most common cancers in women, according to data from World Health Organization (WHO). Cervical carcinoma ranks the fourth most deadly type of cancer. Cervical carcinoma is a malignant tumor that grows in cervical tissue which is generally caused by Human Papilloma Virus (HPV) types 16 and 18. It is known that neutrophils are one of the most common types of white blood cells are circulating in the human body. Tumor infiltrating neutrophil or Tumor Associated Neutrophil (TAN) are found in various types of cancer, the density of TAN can determine the prognostic type of tumor or cancer in each individual. This study was aimed to identify correlation between clinicopathological characteristics of cervical SCC and TAN ikn cervical SCC patients registered at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Methods: This type of research is analytic with a cross-sectional method. Data collection in this study used a 37 slides archieve which were diagnosed as cervical squamous cell carcinoma (SCC) were considered in Anatomic Pathology in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang for the period 2017-2019.

Result: From 37 cervical SCC patients, the clinicopathological characteristics of the majority of cervical SCC patients occurred in the age group ≥ 51 (51.4%), with histopathological non-keratinizing SCC (75,7%) and the highest differentiation degree that was moderately differentiated (75,7%). The TAN density was mostly found at low TAN densities (73%). There was significant correlation between ages and TAN density ($p=0.035$) and there was no significant correlation between age and TAN density ($p=0.269$).

Conclusion: It was explained that he higher the degree of differentiation, the lower the TAN density value, but in this study the neutrophil count was not yet certain whether it was anti-tumor (N1) or pro-tumor (N2)

Key words: *cervical squamous cell carcinoma, Tumor Associated Neutrophil, clinicopathological characteristics, prognostic.*

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Citra Dewi, Sp. PA (K)
NIP.198012052010122001

Pembimbing II



dr. Susilawati, M.Kes
NIP.197802272010122001

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat, ridho dan karunia-Nya karya tulis yang berjudul “**Hubungan Karakteristik Klinikopatologi Squamous Cell Carcinoma (SCC) serviks dengan Tumor-Associated Neutrophil (TAN)**” dapat diselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Karya tulis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked.) pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penyusun skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Saya ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. dr. Citra Dewi, Sp.PA (K) dan dr. Susilawati, M.Kes selaku pembimbing yang telah bersedia membimbing saya dengan sangat baik dan sabar, memberikan ilmu dan pengajaran kepada saya dalam menyusun skripsi ini.
2. dr. Ika Kartika Edi P, Sp.PA (K) dan Pak Joko Marwoto M.S selaku penguji yang telah memberikan saran, masukan dan ilmu kepada saya dalam penyelesaian skripsi ini.
3. Kedua orang tua saya, Ayah, Bunda Mbak Karin dan Mas Riki yang selalu memberikan doa, dukungan dan kasih sayang yang tak terhingga kepada saya
4. Sahabat-sahabatku semua teman-teman lainnya yang tidak bisa disebut satu persatu yang telah memberikan dukungan tenaga, pikiran dan waktu bagi saya.

Penulis menyadari karya tulis ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun akan sangat bermanfaat untuk perbaikan di masa yang akan datang. Saya berharap semoga karya tulis ini bermanfaat serta dapat menambah pengetahuan bagi kita semua.

Palembang, Desember 2020



Nanda Safira Alisa
NIM. 04011381722192

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PENGESAHAN..... | ii |
| LEMBAR PERNYATAAN | iii |
| LEMBAR PERNYATAAN PUBLIKASI | iv |
| ABSTRAK | v |
| ABSTRACT | vi |
| KATA PENGANTAR..... | vii |
| DAFTAR ISI..... | viii |
| DAFTAR SINGKATAN..... | xi |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| DAFTAR GAMBAR..... | xiv |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xv |
| BAB I 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 Hipotesis..... | 3 |
| 1.5 Manfaat Penelitian | 4 |
| 1.5.1 Manfaat Teoritis | 4 |
| 1.5.2 Manfaat Praktis..... | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 5 |
| 2.1 Anatomi dan Histologi Serviks..... | 5 |
| 2.2 Karsinoma Sel Skuamosa Serviks..... | 7 |
| 2.2.1 Definisi..... | 7 |
| 2.2.2 Epidemiologi..... | 7 |
| 2.2.3 Etiologi..... | 8 |
| 2.2.4 Faktor Risiko..... | 9 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2.5 Gejala Klinis | 11 |
| 2.2.6 Diagnosis..... | 12 |
| 2.2.7 Klasifikasi | 13 |
| 2.2.7.1 <i>Keratinizing squamous cell carcinoma</i> | 14 |
| 2.2.7.2 <i>Non keratinizing squamous cell carcinoma</i> | 15 |
| 2.2.7.3 <i>Basaloid squamous cell carcinoma</i> | 15 |
| 2.2.7.4 <i>Warty/ condylomatous squamous cell carcinoma</i> | 16 |
| 2.2.7.5 <i>Verrucous squamous cell carcinoma</i> | 17 |
| 2.2.7.6 <i>Papillary squamous cell carcinoma</i> | 17 |
| 2.2.7.7 <i>Squamotransitional carcinoma</i> | 18 |
| 2.2.7.8 <i>Lymphoepithelioma-like carcinoma</i> | 19 |
| 2.2.8 Derajat keganasan | 20 |
| 2.2.9 Stadium | 21 |
| 2.2.10 Tatalaksana | 22 |
| 2.2.11 Prognosis..... | 23 |
| 2.3 <i>Tumor-Associated Neutrophil</i> (TAN) | 24 |
| 2.3.1 Neutrophil pada <i>Tumor microenvironment</i> (TME)..... | 26 |
| 2.3.2 Fungsi Neutrofil sebagai anti-tumor (N1)..... | 29 |
| 2.3.3 Fungsi Neutrofil sebagai pro-tumor (N2) | 30 |
| 2.4 Kerangka Teori..... | 33 |
| 2.5 Kerangka Konsep | 34 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 35 |
| 3.1 Jenis Penelitian..... | 35 |
| 3.2 Waktu dan Tempat Penelitian | 35 |
| 3.3 Populasi dan Sampel | 35 |
| 3.3.1 Populasi | 35 |
| 3.3.2 Sampel | 35 |
| 3.3.2.1 Besar Sampel. | 35 |
| 3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel. | 36 |
| 3.3.3 Kriteria Inklusi..... | 37 |
| 3.3.4 Kriteria Eksklusi | 37 |

| | |
|--|-----------|
| 3.4 Variabel Penelitian | 37 |
| 3.4.1 Variabel Dependen | 37 |
| 3.4.2 Variabel Independen..... | 37 |
| 3.5 Definisi Operasional | 38 |
| 3.6 Cara Kerja/ Cara Pengumpulan Data | 39 |
| 3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data..... | 40 |
| 3.8 Kerangka Operasional..... | 41 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN..... | 42 |
| 4.1 Hasil | 42 |
| 4.1.1 Analisis Univariat..... | 42 |
| 4.1.1.1 Distribusi Karakteristik klinikopatologi pasien SCC serviks.... | 43 |
| 4.1.2 Analisis bivariat..... | 44 |
| 4.1.2.1 Hubungan antara usia dan kepadatan TAN | 44 |
| 4.1.2.2 Hubungan antara derajat diferensiasi dan kepadatan TAN | 44 |
| 4.2 Pembahasan..... | 45 |
| 4.2.1 Distribusi karakteristik klinikopatologi pasien SCC serviks..... | 45 |
| 4.2.2 Hubungan antara usia dan kepadatan TAN pada SCC serviks..... | 46 |
| 4.2.3 Hubungan antara derajat diferensiasi dan kepadatan TAN pada SCC serviks..... | 47 |
| 4.3 Keterbatasan Penelitian..... | 49 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... | 50 |
| 5.1 Kesimpulan. | 50 |
| 5.2 Saran..... | 50 |
| DAFTAR PUSTAKA | 52 |
| LAMPIRAN..... | 57 |
| BIODATA | 77 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|--------|--|
| ADCC | : <i>Antibody Dependent Cell mediated Cytotoxicity</i> |
| AJCC | : <i>American Joint Committee on Cancer</i> |
| ARG 1 | : <i>Arginase 1</i> |
| CCL03 | : <i>Chemokine (C-C motif) Ligand 03</i> |
| CD8 | : <i>Cluster of Differentiation 8</i> |
| CD11 | : <i>Cluster of Differentiation 11</i> |
| CIN | : <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i> |
| CXCL 1 | : <i>Chemokine (C-X-C motif) ligand 1</i> |
| CXCL 2 | : <i>Chemokine (C-X-C motif) ligand 2</i> |
| CXCL 9 | : <i>Chemokine (C-X-C motif) ligand 9</i> |
| CXCL10 | : <i>Chemokine (C-X-C motif) ligand 10</i> |
| DNA | : <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i> |
| ECM | : <i>Extracellular Matrix</i> |
| FIGO | : <i>International Federation of Gynecologist and Obstetrics</i> |
| FNAB | : <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i> |
| G-CSF | : <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i> |
| HIV | : <i>Human Immunodeficiency virus</i> |
| HPV | : <i>Human Papilloma Virus</i> |
| HOCL | : <i>Hyphoclorous Acid</i> |
| HGSIL | : <i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesions</i> |
| H2O2 | : <i>Hidrogen Peroksida</i> |
| IARC | : <i>International Agency for Research on Cancer</i> |
| ICAM | : <i>Intracellular adhesion molecule</i> |
| ICD-O | : <i>International Classification of Disease for Oncology</i> |
| IFN-β | : Interferon beta |
| IL-8 | : Interleukin 8 |
| IL-12 | : Interleukin 12 |
| LGSIL | : <i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions</i> |
| IMS | : Infeksi Menular Seksual |

| | |
|---------------|--|
| mAB ABX-IL8 | : <i>Human Anti- interleukin 8 Monoclonal Antibody</i> |
| MMP-9 | : <i>Matrix metalloproteinase-9</i> |
| MPO | : <i>Myeloperoxidase</i> |
| N1 | : Anti-tumor |
| N2 | : Pro-tumor |
| NO | : <i>Nitric Oxide</i> |
| NK | : <i>Natural killer</i> |
| NOS | : <i>Nitric Oxide Synthase</i> |
| PECAM-1 | : <i>Platelet Endothelial Cell Adhesion</i> |
| RNS | : <i>Reactive Nitrogen Species</i> |
| ROS | : <i>Reactive Oxygen Species</i> |
| SCC | : <i>Squamous Cell Carcinoma</i> |
| SPSS | : <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |
| TAN | : <i>Tumor-Associated Neutrophil</i> |
| TAM | : <i>Tumor-Associated Macrophag</i> |
| TME | : <i>Tumor Microenvironment</i> |
| TNF- α | : <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i> |
| TNF- β | : <i>Tumor Necrosis Factor beta</i> |
| TNM | : <i>Tumor Node Metastasis</i> |
| TRAIL | : <i>TNF-related Apoptosis Inducing Ligand</i> |
| VEGH | : <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> |
| WHO | : <i>World Health Organization</i> |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|--|---------|
| Tabel 2.1 Klasifikasi histologis tumor epitel | 13 |
| Tabel 2.2 Derajat keganasan karsinoma sel skuamosa | 20 |
| Tabel 2.3. Stadium TNM untuk karsinoma serviks | 21 |
| Tabel 2.4. Stadium karsinoma serviks | 22 |
| Tabel 2.5. Stadium IA | 22 |
| Tabel 3.6. Definisi operasional | 38 |
| Tabel 4.7. Distribusi Karakteristik klinikopatologi pasien SCC serviks. | 43 |
| Tabel 4.8. Hubungan antara usia dan kepadatan TAN pada SCC serviks. | 44 |
| Tabel 4.9. Hubungan antara derajat diferensiasi dan kepadatan TAN pada SCC serviks. | 45 |

DAFTAR GAMBAR

Halaman

| | |
|---|----|
| Gambar 2.1. Anatomi sistem reproduksi wanita..... | 5 |
| Gambar 2.2. Histologi serviks potongan longitudinal | 6 |
| Gambar 2.3. Histologi serviks..... | 7 |
| Gambar 2.4. Karsinoma sel skuamosa keratin | 14 |
| Gambar 2.5. Karsinoma sel skuamosa non keratin | 15 |
| Gambar 2.6. Karsinoma sel skuamosa basaloid..... | 16 |
| Gambar 2.7. Karsinoma sel skuamosa berkutil..... | 16 |
| Gambar 2.8. Karsinoma sel skuamosa verukosa..... | 17 |
| Gambar 2.9. Karsinoma sel skuamosa papiler | 18 |
| Gambar 2.10. Karsinoma sekuanotransisi papiler | 18 |
| Gambar 2.11. <i>Lymphoepithelioma-like carcinoma</i> | 19 |
| Gambar 2.12. Segmen neutrofil dan granulasi sitoplasma normal | 25 |
| Gambar 2.13. Neutrofil lingkungan mikro tumor | 28 |
| Gambar 2.14. Neutrofil berdasarkan lokasi | 28 |
| Gambar 2.15. Aktivsi anti-tumor (N1)..... | 29 |
| Gambar 2.16. Aktivasi pro-tumor (N2)..... | 31 |
| Gambar 2.17. Kerangka teori | 33 |
| Gambar 2.18. Kerangka konsep | 34 |
| Gambar 3.19. Kerangka operasional | 41 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|---|---------|
| Lampiran 1. Jumlah Kepadaan TAN..... | 57 |
| Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian..... | 60 |
| Lampiran 3. Lampiran Data SPSS..... | 62 |
| Lampiran 3. Sertifikat Etik..... | 66 |
| Lampiran 4. Surat Izin Penelitian..... | 67 |
| Lampiran 5. Surat Selesai Penelitian..... | 68 |
| Lampiran 6. Lembar Konsultasi..... | 69 |
| Lampiran 7. Surat Persetujuan Sidang Skripsi..... | 70 |

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma serviks atau biasa disebut dengan kanker serviks adalah tumor ganas yang tumbuh pada jaringan leher rahim yang umumnya disebabkan oleh *Human Papilloma Virus* (HPV) sub tipe 16 dan 18. Serviks merupakan bagian yang menghubungkan uterus dengan bagian atas vagina (*American Cancer Society*, 2020). *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) adalah subtipe histologis yang paling umum dijumpai pada karsinoma serviks sekitar 76-89% (Kurman *et al.*, 2019). Menurut publikasi dan meta-analisis yang dilakukan oleh IARC dan diperbarui oleh pusat informasi ICO/ IARC (2015) mengenai HPV, HPV yang paling umum di seluruh dunia yaitu HPV 16 tercatat 60,5% kasus kanker serviks dengan HPV tipe 16. Selain itu, HPV 16 umumnya terdapat pada kasus *squamous cell carcinoma* (SCC) dengan proporsi 61,7%, sedangkan pada HPV tipe 18 terdapat pada kasus SCC dengan proporsi 8,3%. Berdasarkan histologi, sebagian besar kanker anogenital adalah SCC. Jenis SCC lainnya yaitu HPV lebih sering dijumpai pada tumor *Basaloid* dan *warty* dan lebih jarang pada *keratinizing* SCC (Serrano *et al.*, 2018)

World Health Organization (WHO) menyebutkan karsinoma serviks merupakan jenis kanker nomor empat yang paling sering ditemukan dan mematikan pada wanita. Berdasarkan data *Global Observatory Cancer* (2018) terdapat 311.365 (3.3%) kasus kematian akibat karsinoma serviks di seluruh dunia, 168.411 (3.1%) kasus kematian karsinoma serviks di Asia dan 18.279 (8.8%) kasus kematian karsinoma serviks di Indonesia. Karsinoma ini merupakan salah satu penyebab kematian akibat kanker terbesar pada wanita di negara-negara berkembang termasuk Indonesia, terdapat 200.000 kematian akibat karsinoma serviks dan 46.000 diantaranya adalah wanita dengan usia 15-49 tahun (Kemenkes RI, 2017).

Secara histopatologi, karsinoma serviks memiliki delapan jenis, dua jenis yang sering dijumpai adalah karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma (Fadare & Roma, 2019). Gambaran klinikopatologis pasien seperti usia, stadium dan gambaran histopatologis dapat sebagai prognosis dari karsinoma serviks. Saat ini teori yang menyatakan bahwa perkembangan karsinoma bukan hanya terdapat pada sel tumor tersebut, melainkan juga target dari sel imun, faktor pro-inflamasi dan matriks extraseluler dimana selanjutnya akan membentuk *tumor microenvironment* (TME) (Wu *et al.*, 2019).

Neutrofil adalah salah satu jenis sel darah putih (leukosit) yang paling banyak beredar pada tubuh manusia yaitu sekitar 50% hingga 70% dan berperan dalam penghancuran bakteri, virus dan agen lain yang masuk ke dalam tubuh (Hall, 2014). Sebaliknya, neutrofil pada tumor dianggap sebagai indikasi respon imun yang gagal terhadap karsinoma, berdasarkan penelitian yang menunjukkan bahwa sel radang ini dapat meningkatkan progresivitas tumor dan berperan aktif dalam proses metastasis. Neutrofil yang menginfiltasi tumor itu sendiri disebut *Tumor-Associated Neutrophil* (TAN) (Swierczak *et al.*, 2015).

Beberapa penelitian sebelumnya menyatakan neutrofil berperan sebagai anti-tumor (N1) dengan langsung membunuh sel tumor melalui pelepasan *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). Namun, beberapa studi juga menunjukkan bahwa neutrofil berperan sebagai pro-tumor (N2) dengan melepaskan matriks metaloproteinase-9 (MMP9), yang membantu angiogenesis dan penyebaran sel tumor. Hal ini menunjukkan bahwa TAN dan mieloid (neutrofil perifer dan MDSC Granulosit /G-MDSC) di limfa, sumsum tulang dan darah memiliki peran penting dalam biologi kanker sehingga dapat dijadikan sebagai penanda diagnostik untuk pasien kanker (Giese *et al.*, 2019).

Hubungan antara infiltrasi TAN dan prognosis pada kanker telah dibahas secara sistematis. *Tumor-Associated Neutrophil* (TAN) dapat ditemukan di berbagai jenis kanker, meskipun dengan derajat yang berbeda. Prognosis dari keberadaan TAN mungkin berbeda antara jenis tumor dan kanker pada masing-masing individu. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kehadiran TAN terkait dengan prognosis yang buruk, seperti pada peningkatan jumlah

TAN ditemukan korelasi dengan peningkatan ukuran atau grade pada tumor. Sebaliknya peningkatan jumlah TAN berkorelasi dengan peningkatan ketahanan hidup pada pasien kanker pada tahap awal (Treffers *et al.*, 2016).

Sampai saat ini, karsinoma serviks masih merupakan masalah kesehatan perempuan di Indonesia serta masih sedikitnya penelitian mengenai hubungan karsinoma serviks dengan TAN khususnya di RSUP Muhammad Hoesin Palembang belum diketahui. Berdasarkan pertimbangan tersebut peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut mengenai hubungan karsinoma serviks khususnya *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) dengan TAN, sehingga diharapkan dapat menjadi referensi dalam menentukan prognosis karsinoma serviks di RSUP Mohammad Hoesin Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan karakteristik klinikopatologi *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) serviks dengan TAN?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologi SCC serviks dengan TAN.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan usia dan TAN pada SCC.
2. Mengetahui hubungan derajat diferensiasi dan TAN pada SCC.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat hubungan antara karakteristik klinikopatologi SCC serviks dengan TAN.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai referensi dalam menentukan prognosis SCC serviks di RSUP Muhammad Hoesin Palembang.

1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi referensi bagi klinisi untuk memprediksi prognosis dari SCC serviks.

DAFTAR PUSTAKA

- Ackerman, Lauren V, & Rosai, J. (2018). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. *American Journal of Clinical Pathology*.
- AJCC Cancer Staging Manual. 2017. In *AJCC Cancer Staging Manual*. (<https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3> diakses 15 Agustus 2020)
- American Cancer Society. 2018. *Cancer Facts and Figures 2018*. Atlanta: (<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8600.00.pdf> di akses 5 Agustus 2020)
- Elhasan et al. (2019). Prevalence of human papillomavirus type 16 in Sudanese women diagnosed with cervical carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 14, 1525–1534. (https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_5 diakses 5 desember 2020)
- Eroschenko, V. P. (2008). Di Fiore's Atlas of Histology with Functional Correlations 11th Edition. In *EGC*.
- Fadare, O., & Roma, A. A. (2019). *Atlas of Uterine Pathology*.
- Fridlender, Z. G., & Albelda, S. M. (2012). Tumor-associated neutrophils: Friend or foe *Carcinogenesis*, 33(5), 949–955. (<https://doi.org/10.1093/carcin/bgs123> diakses 12 Agustus 2020)
- Galdiero, M. R., Bonavita, E., Barajon, I., Garlanda, C., Mantovani, A., & Jaillon, S. (2013). Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. *Immunobiology*, 218(11), 1402–1410. (<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.06.003> diakses 12 Agustus 2020)
- Gartner, L., & Hiatt, J. (2012). Color Atlas and Text of Histology. In *JAMA: The Journal of the American Medical*
- Giese, M. A., Hind, L. E., & Huttenlocher, A. (2019). Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment. *Blood*, 133(20), 2159–2167. (<https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844548> diakses 12 Agustus 2020)
- Global observatory cancer. 2018. *World Cervical Cancer fact sheet*. (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact>

- sheets.pdf di akses 5 Agustus 2020)
- Global observatory cancer. 2018. *Cervix Uteri fact sheet.* (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf> di akses 5 Agustus 2020)
- Global observatory cancer. 2018. *Asia Cervical Cancer fact sheet.* (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/935-asia-fact-sheets.pdf> di akses 5 Agustus 2020)
- Global observatory cancer. 2018. *Indonesia Cervical Cancer fact sheet.* (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf> di akses 5 Agustus 2020)
- Hall, J. E. (2014). Guyton dan Hall buku ajar fisiologi kedokteran. In *Elsevier, Singapore.*
- Haryani, S., Defrin, D., & Yenita, Y. (2016). Prevalensi Kanker Serviks Berdasarkan Paritas di RSUP. Dr. M. Djamil Padang Periode Januari 2011-Desember 2012. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(3), 647–652. (<https://doi.org/10.25077/jka.v5i3.592> diakses 5 desember 2020)
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Pedoman nasional pelayanan kedokteran kanker serviks. Komite penanggulangan kanker nasional. (<http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/backup/PNPKServiks.pdf> diakses 5 Agustus 2020)
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016. Panduan penatalaksanaan kanker serviks. Komite penanggulangan kanker nasional. (<http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKServiks.pdf> diakses 5 Agustus 2020)
- Khatimah, G. H., & Muhammad, S. (2019). Hubungan Tipe Histopatologi dengan Respon Kemoterapi Neoadjuvant pada Kanker Serviks Stadium IB2 dan IIA2. *Journal Obgin Emas*, 3(2), 63–81. (<https://doi.org/10.25077/aogj.3.2.63-81.2019> diakses 3 desember 2020)
- Kim, J., & Bae, J. S. (2016). Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Mediators of Inflammation*, 2016. (<https://doi.org/10.1155/2016/6058147> diakses 12 Agustus 2020)

- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2013). Robbins Basic Pathology Ninth Edition. In *Robbins basic pathology*.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2018). Robbins Basic Pathology, Tenth Edition. In *Elsevier*.
- Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Harrington, C. S., & Young, R. H. (2014). WHO classification of tumours of female reproductive organs. *IARC Press (Lyon)*.
- Kurman, R. J., Ellenson, L. Hedrick, & Ronnett, B. M. (2019). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. In *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*.
- Lages, E. L. E., Belo, A. V., Andrade, S. P., Rocha, M. ângela, Ferreira de Freitas, G., Lamaita, R. M., Traiman, P., & Silva-Filho, A. L. (2011). Analysis of systemic inflammatory response in the carcinogenic process of uterine cervical neoplasia. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 65(7), 496–499. (<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2011.06.010> diakses 3 desember 2020)
- Latifah, S. R. N. (2017). Hubungan stadium klinis dengan derajat diferensiasi sel pada pasien karsinoma sel skuamosa serviks uteri di rsud. Abdul moeloek bandar lampung *Siti Rowiyah Nur Latifah*. 4, 1–8.
- Lindberg, M. R. (2017). Diagnostic Pathology - Normal Histology. In *Diagnostic Pathology - Normal Histology*.
- Masucci, M. T., Minopoli, M., & Carriero, M. V. (2019). Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy. *Frontiers in Oncology*, 1–16. (<https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01146> diakses 12 Agustus 2020)
- Matsumoto, Y., Mabuchi, S., Kozasa, K., Kuroda, H., Sasano, T., Yokoi, E., Komura, N., Sawada, K., & Kimura, T. (2017). The significance of tumor-associated neutrophil density in uterine cervical cancer treated with definitive radiotherapy. *Gynecologic Oncology*, 145(3), 469–475. (<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.009>
- Mescher, A. L. (2016). Junqueira ' s Basic Histology Text & Atlas (14th ed .). *Mc Graw Hill*.
- Mizuno, R., Kawada, K., Itatani, Y., Ogawa, R., Kiyasu, Y., & Sakai, Y. (2019).

- The role of tumor-associated neutrophils in colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 1–14. (<https://doi.org/10.3390/ijms20030529> diakses 5 Agustus 2020)
- Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. 2018. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran. Kanker Ginekologi. (<https://pogi.or.id/publish/download/pnppk-dan-ppk/> diakses 12 Agustus 2020)
- Permana, P. H., Sulaini, P., & Hilbertina, N. (2013). *Artikel Penelitian Karakteristik Karsinoma Serviks di RS . Dr . M . Djamil Padang*. 6(2), 357–363.
- Serrano, B., Brotons, M., Bosch, F. X., & Bruni, L. (2018). Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 47(2018), 14–26. (<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006> diakses 12 Agustus 2020)
- Shaul, M. E., & Fridlender, Z. G. (2018). Cancer-related circulating and tumor-associated neutrophils – subtypes, sources and function. *FEBS Journal*, 285(23), 4316–4342. (<https://doi.org/10.1111/febs.14524> diakses 12 Agustus 2020)
- Shaul, M. E., & Fridlender, Z. G. (2019). Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(10), 601–620. (<https://doi.org/10.1038/s41571-019-0222-4> diakses 12 Agustus 2020)
- Snell, Richard, S. (2012). Clinical Anatomy Regional Approach. In *Clinical Anatomy*.
- Sundström, K., Eloranta, S., Sparén, P., Dahlström, L. A., Gunnell, A., Lindgren, A., Palmgren, J., Ploner, A., Sanjeevi, C. B., Melbye, M., Dillner, J., Adami, H. O., & Ylitalo, N. (2010). Prospective study of human papillomavirus (HPV) types, HPV persistence, and risk of squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 19(10), 2469–2478. (<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0424> diakses 3 Desember 2020)
- Swierczak, A., Mouchmore, K. A., Hamilton, J. A., & Anderson, R. L. (2015). Neutrophils: important contributors to tumor progression and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, 34(4), 735–751.

- (<https://doi.org/10.1007/s10555-015-9594-9> diakses 12 Agustus 2020)
- Treffers, L. W., Hiemstra, I. H., Kuijpers, T. W., van den Berg, T. K., & Matlung, H. L. (2016). Neutrophils in cancer. *Immunological Reviews*, 273(1), 312–328. (<https://doi.org/10.1111/imr.12444> diakses 12 Agustus 2020)
- Uribe-Querol, E., & Rosales, C. (2015). Neutrophils in cancer: Two sides of the same coin. *Journal of Immunology Research*, 2015. (<https://doi.org/10.1155/2015/983698> diakses 12 Agustus 2020)
- Wang, J., Jia, Y., Wang, N., Zhang, X., Tan, B., Zhang, G., & Cheng, Y. (2014). The clinical significance of tumor-infiltrating neutrophils and neutrophil-to-CD8+ lymphocyte ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, 12(1), 1–10. (<https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-7> diakses 29 Agustus 2020)
- WHO. 2017. Cervical cancer. (<https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer> diakses 5 Agustus 2020)
- Wu, L., Saxena, S., Awaji, M., & Singh, R. K. (2019). Tumor-associated neutrophils in cancer: Going pro. *Cancers*, 11(4). (<https://doi.org/10.3390/cancers11040564> diakses 12 Agustus 2020)
- Young, B., O'Dowd, G., & Woodford, P. (2013). Wheater's Functional Histology 6th Edition. In *Postgraduate Medical Journal*.
- Zou, J.-M., Qin, J., Li, Y.-C., Wang, Y., Li, D., Shu, Y., Feng, Z.-H. 2017. IL-35 induces N2 phenotype of neutrophils to promote tumor growth. *Oncotarget*, 8(20), hal.33501–33514. (<https://doi.org/10.18632/oncotarget.16819> diakses pada 19 Agustus 2020)