

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Berdasarkan data yang diambil dari Lab Patologi Anatomi AMC dan Lab Cito Yogyakarta periode Januari 2013 - April 2014, dari periode tersebut didapatkan 54 buah sampel yang terdiri dari kanker serviks jenis SCC sebanyak 39 buah, Adenokarsinoma sebanyak 15 buah. Pemilihan sampel sudah sesuai dengan faktor inklusi dan eklusi.

1. Karakteristik responden

Responden dalam penelitian ini pasien yang telah terdiagnosis menderita kanker serviks dengan jenis *Squamous Cell Carcinoma* dan *Adenocarcinoma* yang telah mengirimkan hasil operasi ke Laboratorium Patologi Anatomi Cito Yogyakarta dan AMC Yogyakarta. Hasil karakteristik responden dalam penelitian ini digunakan untuk mengetahui gambaran karakteristik responden penelitian berdasarkan usia. Data penelitian menurut karakteristik responden berdasarkan usia dalam penelitian ini berjumlah 54 responden. Distribusi frekuensi responden dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden

Usia	SCC		Adenocarcinoma		P
	N	%	N	%	
< 60	33	73,3	12	26,7	0,684
≥ 60	6	66,7	3	33,3	
Total	39	100	15	100	

SCC= *Squamous Cell Carcinoma*, .Diuji dengan *chi square*

Tabel 2 menunjukkan bahwa responden berusia < 60 tahun sebanyak 45 (83.3%) dan responden berusia ≥ 60 tahun sebanyak 9 (16.7%) dengan nilai $p=0.684$ ($> 0,05$) sehingga tidak ada perbedaan yang signifikan antara jenis tumor dengan usia.

Analisis *mann whitney test* dilakukan dengan menggunakan komputer program SPSS for windows 15.00. Hasil rangkuman analisis *mann whitney test* disajikan berikut ini.

2. Limfosit

Tabel 3. Tabel perbedaan jumlah limfosit pada jenis tumor

DX	N	Mean + SD	P
SCC	39	38 \pm 12,15	0,00
AC	15	9,8 \pm 2,39	

SD = Standard Deviasi, Diuji dengan *Mann-Whitney Test*, Total 54

Berdasarkan tabel 3 pemeriksaan limfosit melalui pemeriksaan mikroskopik secara langsung didapatkan untuk SCC sebanyak 39 orang dan untuk Adenocarcinoma sebanyak 15 orang. Didapatkan rata-rata limfosit SCC 38,0000 \pm 12,15687 dan rata-rata limfosit pada Adenocarcinoma 9,8000 \pm 2,39643, didapatkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa ada perbedaan signifikan antara limfosit SCC dengan limfosit Adenocarcinoma. Hasil dari perhitungan didapatkan rata-rata nilai limfosit SCC $>$ Adenocarcinoma.

3. Kematian sel

Tabel 4. Tabel perbedaan kematian sel pada jenis tumor

DX	N	Mean + SD	P
SCC	39	9,3±3,33	0,01
AC	15	16,8±7,83	

SD = Standard Deviasi, Diuji dengan *Mann-Whitney Test*, Total 54

Tabel 4 menunjukkan bahwa nilai rata-rata data kematian sel pada *adenocarcinoma* nilai rata-rata sebesar $16,8133 \pm 7,83526$ sedangkan nekrosis pada SCC sebesar $9,3744 \pm 3,44618$. Rata-rata data nilai nekrosis *adenocarcinoma* lebih banyak dibanding dengan rata-rata data nekrosis pada SCC. Hasil dari *uji mann whitney* diperoleh nilai signifikansi pada SCC dan nekrosis pada *adenocarcinoma* sebesar $0,001 (< 0,05)$ sehingga terdapat perbedaan nekrosis yang signifikan antara SCC dan *adenocarcinoma*.

B. Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan antara reaksi limfosit dan kematian sel pada jenis tumor kanker serviks.

1. Perbedaan reaksi limfosit pada jenis tumor (*Squamous cell carcinoma* dan *Adenocarsinoma*) kanker serviks.

Berdasarkan uji statistik yang telah dilakukan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan anantara jenis tumor (*Squamous cell carcinoma* dan *Adenocarsinoma*) dengan reaksi limfosit kanker serviks ($p = 0.000$). Hasil penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Angie, (2009) diketahui ada perbedaan jumlah subpopulasi

limfosit dalam sediaan biopsi karsinoma epidermoid dan adenokarsinoma dimana sel NK lebih tinggi jumlahnya dalam adenokarsinoma, sedangkan limfosit B lebih tinggi jumlahnya dalam karsinoma epidermoid. Dari hasil penelitian ini juga diketahui bahwa rata-rata data nilai limfosit pada SCC lebih besar dibandingkan dengan rata-rata data limfosit pada *adenocarcinoma*. Hal ini disebabkan karena *adenocarcinoma* memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan SCC, prognosis *adenocarcinoma* lebih buruk dikarenakan sifat onkogenik HPV-18 lebih tinggi daripada HPV-16 yang dibuktikan pada sel kultur dimana transformasi HPV-18 adalah 5 kali lebih besar dibandingkan dengan HPV-16 (Burger, *et al.*, 2000). Serbukan limfosit disekitar kanker secara histologik mempunyai nilai prognosis yang baik karena kecepatan pertumbuhan sel akan menurun sehingga dapat membunuh sel kanker disekitarnya (Merino DC, *et al.*, 2008).

Kanker leher rahim (kanker serviks) merupakan tumor ganas yang tumbuh pada leher rahim/serviks (bagian bawah rahim sampai vagina) (Medicastore, 2011) Hasil penelitian reaksi limfosit antara jenis *Squamous Cell Carcinoma Adenocarcinoma* memberikan gambaran perbedaan secara signifikan.

Lehmann *et al.*, (2000) mengemukakan respon imun terhadap kanker dimulai dengan pengenalan antigen sel kanker oleh limfosit T melalui mekanisme penyajian antigen oleh sel makrofag, selanjutnya akan terjadi

aktivasi respon imun berupa proliferasi limfosit selanjutnya akan diaktifkan mekanisme efektor untuk mengeliminasi sel kanker.

Limfosit sendiri merupakan komponen penting pada sistem imun, baik pada sistem imun seluler maupun sistem imun humoral. Limfosit merupakan 20% dari semua leukosit dalam sirkulasi darah manusia, terdiri dari sel T dan sel B yang merupakan kunci dalam kontrol sistem imun. Limfosit mempunyai kemampuan untuk membedakan antara benda asing dengan jaringan sendiri, karena memiliki reseptor yang terletak pada permukaan sel yaitu *T cell reseptor* (TCR). Limfosit T atau sel T juga berfungsi membantu limfosit B dalam memproduksi antibodi, mengontrol ambang dan kualitas imun (Bratawijaya, 2010).

Sel imun khususnya limfosit sitotoksik (*cytotoxic lymphocyte* = CTL), *Natural killer cell* (sel NK) dan makrofag berperan dalam *immunosurveillance* terhadap sel kanker. Setelah pengenalan sel kanker sebagai sel asing, sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker. Sel makrofag menghancurkan sel kanker dengan cara fagositosis. Sedangkan CTL dan sel NK membunuh sel target dengan cara mensekresikan perforin dan granzyme serta menggunakan respon famili TNF untuk menginduksi apoptosis yaitu kematian sel yang terprogram (Lehmann, *et al.*, 2000).

2. Perbedaan kematian sel pada jenis tumor (*Squamous cell carcinoma* dan *Adenocarcinoma*) kanker serviks.

Berdasarkan uji statistik yang telah dilakukan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara jenis tumor (*Squamous cell*

carcinoma dan *Adenocarcinoma*) dengan kematian sel kanker serviks ($p = 0,001$). Kematian sel diawali dengan stimulasi VEGF diakibatkan karena adanya HIF 1- α yang diekspresikan dalam kanker pada manusia sebagai akibat dari keadaan hipoksia intratumoral serta sebagai perubahan genetik, seperti mutasi fungsi onkogen (misalnya, ERBB2) dan kerugian fungsi mutasi pada gen supresor tumor (misalnya, VHL dan PTEN) (Semenza, 2003). Dengan terbentuknya neovaskularisasi ini menunjukkan banyaknya sel yang mengalami hipoksia dan ini salah satu penyebab dari terjadinya kematian sel (Maxwell, 2005). HIF-1 α telah dianggap sebagai penanda endogen hipoksia. Tingginya nilai HIF-1 α memiliki arti yang penting terhadap prognosis kanker serviks. Selain itu HIF-1 α juga terlihat pada lesi prakanker serviks, endometrium, payudara, dan prostat (Liu, *et al.*, 2014).

Kematian sel terdiri dari apoptosis dan nekrosis, apoptosis merupakan proses bunuh diri suatu sel yang terprogram. Apoptosis diperlukan bila sel sudah tidak memungkinkan untuk berkembang karena adanya kerusakan yang tidak dapat diperbaiki atau adanya regenerasi sel muda (Alberts, 2008). Tujuan utama dari apoptosis adalah mematikan suatu sel tanpa menimbulkan kerusakan sel di sekitarnya. Pada sel normal program apoptosis akan terjadi jika pertumbuhan sel sudah dianggap terlalu cepat. Tetapi program apoptosis tidak terjadi pada sel kanker meskipun pertumbuhannya sudah dianggap terlalu cepat. Hal ini terjadi karena adanya mutasi gen pada kromosom sel kanker, sehingga mengubah sifat gen yang seharusnya memprogram proses apoptosis (Robbin, 2005).

Tetapi ketika gen yang mengatur terjadinya apoptois berikatan dengan E6 maka proses apoptosis tidak akan berjalan sebagaimana mestinya dan akhirnya sel akan terus membelah tidak terkendali.

Pada tubuh manusia proses nekrosis ditandai dengan penggumpalan kromatin, pembengkakan organela dan kerusakan membrane (Kumar, *et al.*, 2007). Kerusakan membrane ini akan mengakibatkan kebocoran plasma sehingga seluruh isi sel akan keluar dan tubuh akan mengenalinya sebagai benda asing sehingga akan memicu terjadinya reaksi inflamasi (Korsmeyer, *et al.*, 2001).

Pada proses inflamasi ini melibatkan IL-1 dan TNF yang dihasilkan oleh makrofag yang teraktivasi. TNF dapat menyebabkan agregasi dan aktivasi neutrofil dan pelepasan enzim proteolitik dari sel mesenkimal yang berkontribusi pada jaringan yang rusak. IL-1 dan TNF juga menginduksi respon fase akut sistemik yang menginduksi demam, letargi, cachexia, sintesis berbagai protein hepatic, pelepasan neutrofil ke sirkulasi dan pelepasan hormone adrenokortikotropin. Hal ini berbeda dengan apoptosis yang memiliki ciri morfologi meliputi pengerutan sel dengan sitoplasma padat. Kondensasi kromatin dan fragmentasi. Pembentukan tonjolan sitoplasma (*blebbing*) dan pembentukan *apoptotic bodies*, tanpa adanya kebocoran plasma (Kumar, *et al.*, 2007).