

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Penelitian

Sel kanker merupakan sel yang tidak normal, yang tumbuh dan berkembang biak secara cepat serta tidak terkendali. Kanker secara garis besar dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kanker jinak dan kanker ganas. Kanker jinak memiliki kecenderungan untuk tumbuh lebih lambat dari kanker ganas dan tidak menyebar ke organ lain di dalam tubuh. Sedangkan kanker ganas memiliki pertumbuhan sel yang sangat cepat, dapat menghancurkan jaringan di sekitarnya dan pada fase tertentu akan menyebar ke organ-organ lain di dalam tubuh. Adapun yang tergolong dalam katagori kanker ganas salah satunya adalah kanker serviks. Kanker serviks merupakan kanker ganas yang terbentuk dalam jaringan serviks yaitu organ yang menghubungkan uterus dengan vagina (*Parkway cancer centre, 2013*).

Kanker serviks merupakan penyebab utama kematian pada perempuan. Setiap menit terdapat satu kasus kanker servik baru dan setiap dua menit, terjadi kematian akibat kanker serviks. Di Indonesia kanker leher rahim merupakan jenis keganasan yang paling sering ditemukan dikalangan wanita Indonesia, kanker serviks mempunyai frekuensi relatif tinggi (25,6%) dan terdapat sekitar 100 kasus per 100 ribu penduduk atau 200 ribu kasus setiap tahunnya (*Indrawati, et al., 2012*).

Penyakit adalah suatu ujian yang diberikan yang maha kuasa, maka sebagai orang yang beriman kita harus senantiasa bersabar dan selalu

meminta pertolongan kepada Allah swt, sebagaimana sesuai dengan firman Allah swt dalam Al Quran Asy Syu'ara ayat 80 :

(Qs Asy Syu'ara : 80)      وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِي

“Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkanku.”

Banyak penelitian di negara berkembang menunjukkan terjadi peningkatan kanker serviks pada usia muda. Kejadian di usia muda ini di sebabkan dari aktivitas seksual, menarche dini, berganti-ganti pasangan, dan infeksi HPV, sedangkan tingkat kejadian kanker serviks yang paling tinggi terjadi pada hubungan seksual, merokok, dan oral seksual (Anggraeni *et al.*, 2011). Dalam penelitian lain di sebutkan bahwa terjadinya kanker serviks di sebabkan oleh *Human papiloma virus* tipe 16 (SCC) dan 18 (*adenocarcinoma*). Penelitian menunjukkan bahwa 10-30 % wanita pada usia 30'an tahun yang *sexually active* pernah menderita infeksi HPV (Kumar, 2007).

Ada beberapa jenis kanker serviks, jenis yang paling umum dikenal adalah *Squamous cell carcinoma* (SCC), yang merupakan 80 hingga 85 persen dari seluruh jenis kanker serviks, yang menyebabkan tumbuhnya kanker jenis ini adalah infeksi dari *Human papilloma virus* atau yang sering di singkat HPV, mereka menyerang sel-sel dalam mulut rahim atau serviks yang mengakibatkan perubahan sel yang tidak normal. Sedangkan jenis lain dari kanker serviks yang jarang di temukan seperti seperti *adenocarcinoma* (*Parkway cancer centre*, 2013). Prognosis *adenocarcinoma* serviks lebih buruk dibandingkan dengan SCC pada penderita kanker serviks dengan metastasis limponodi dan stadium yang sama (Nakanishi, *et al.*, 2000).

Kanker serviks seperti halnya dengan keganasan yang lain akan menstimulasi respon imun baik imunitas seluler maupun humoral. Sistem imun merupakan mekanisme tubuh untuk mempertahankan diri dan sebagai perlindungan terhadap bahaya yang dapat ditimbulkan. Pertahanan tubuh terdiri atas sistem imun non spesifik dan spesifik. Sistem imun non spesifik merupakan imunitas bawaan artinya respon zat asing dapat terjadi walaupun tubuh sebelumnya belum pernah terpapar pada zat tersebut. Sedangkan sistem imun spesifik merupakan respon dapatkan yang timbul terhadap antigen tertentu, sistem imun ini membutuhkan waktu untuk mengenal antigen terlebih dahulu sebelum dapat memberikan responnya. Limfosit B berperan dalam sistem imun spesifik humoral sedangkan limfosit T berperan pada sistem imun spesifik seluler. Fungsi utama sistem imun spesifik seluler adalah untuk mempertahankan tubuh dari virus, jamur, parasit dan keganasan. Sel imun yang berada di sekitar kanker adalah limfosit T sitotoksik, sel NK (*natural killer*), dan makrofag. Setelah mengenal sel kanker sebagai benda asing ketiga sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker (Bratawijaya, 2010).

Kematian sel yang berhubungan dengan tumor adalah apoptosis, nekrosis atau mitosis. 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). Dalam tubuh kita akan terjadi proses apoptosis (kematian sel yang terprogram) dan proliferasi

(menghasilkan dua sel yang berasal dari satu sel) sehingga 2 proses itu harus dipertahankan karena jika terjadi kegagalan pada apoptosis maka akan terjadi proliferasi yang tidak terkontrol sehingga akan menjadi keganasan.

Kematian sel juga dapat diakibatkan oleh hipoksia jaringan yang nantinya akan memicu *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1). Adanya HIF-1 juga dapat mengendalikan transkripsi *vascular endothelial growth factor* (VEGF ) (Mazure, *et al.*, 2010). Adanya VEGF maka akan terbentuklah neovaskularisasi, neovaskularisasi memiliki efek ganda pada pertumbuhan tumor : Perfusi menyalurkan nutrien dan oksigen, dan sel endotel yang baru terbentuk merangsang pertumbuhan sel tumor disekitarnya dengan mengeluarkan berbagai polipeptida (Anonim, 2007).

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin mengetahui *biological behavior* sel-sel kanker serviks jenis *Squamous Cell Carcinoma* dan *adenocarcinoma* berkaitan dengan jumlah limfosit dan kematian sel.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan *biological behavior* antara jenis tumor maka dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut “apakah terdapat perbedaan reaksi limfosit dan kematian sel pada jenis kanker serviks?”

### C. Tujuan Penelitian

#### 1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan jumlah limfosit dan kematian sel pada jenis kanker serviks.

#### 2. Tujuan Khusus

a. Untuk mengetahui perbedaan jumlah limfosit pada jenis kanker serviks (*Squamous cell carcinoma* dan *Adenocarcinoma*)

b. Untuk mengetahui perbedaan kematian sel pada jenis kanker serviks (*Squamous cell carcinoma* dan *Adenocarcinoma*)

### D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk berbagai pihak:

1. Pengetahuan dan pengembangan ilmu kedokteran: hasil penelitian dapat digunakan sebagai tambahan ilmu dan informasi dibidang kedokteran, yaitu mengenai jenis tumor, reaksi limfosit dan kematian sel pada kanker serviks.

2. Peneliti lainnya: penelitian ini dapat menjadi referensi dan pelengkap untuk melakukan penelitian selanjutnya, mengenai *biological behavior* kanker serviks.

### E. Keaslian Penelitian

Sepengetahuan peneliti mengenai hubungan antara jenis tumor dengan reaksi limfosit dan kematian sel pada kanker serviks, belum pernah dilakukan di Indonesia.

Adapun beberapa penelitian yang hampir serupa dan dapat digunakan untuk mendukung penelitian ini adalah:

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Peneliti	Judul	Hasil
1.	Ujianto, A. 2010.	Jumlah Limfosit Darah Tepi Dan Sebaran Limfosit Sekitar Jaringan Tumor Pada Penderita Keganasan Payudara Yang Mendapat Injeksi Vitamin C	Empat puluh empat penderita dikelompokkan menjadi kontrol dan perlakuan. Limfosit sel darah tepi diskor berdasarkan persentase limfosit terhadap leukosit, sedangkan limfosit sekitar tumor diskor berdasarkan sebaran limfosit yang di temukan per lapang pandang besar. Dengan uji Kolmogorov Smirnov Z, jumlah limfosit sel darah tepi antara perlakuan dan kontrol tidak berbeda bermakna. Sebaran limfosit di sekitar tumor berbeda bermakna.
2.	Anggraeni <i>et al.</i> , 2011.	Distribusi Usia, Stadium, dan Histopatologi Kanker Serviks: Studi Retrospektif pada Pasien Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia, 2006-2010	Rerata usia pasien dengan kanker serviks adalah 51,42 tahun (SD 9,694; 21 - 85 tahun). Sebagian besar insidens terjadi pada kelompok usia 35 - 64 tahun (87,3%), dengan puncak pada kelompok usia 40 - 59 tahun (71,3%). Pasien terdiagnosis pada stadium IA1 sebesar 0,4%, stadium IA2 sebesar 0,1%, stadium IB1 sebesar 7,3%, stadium IB2 sebesar 4,9%, stadium IIA sebesar 10,5%, stadium IIB sebesar 17,3%, stadium IIIA sebesar 1,7%, stadium IIIB sebesar 50,2%, stadium IVA sebesar 4,3%, stadium IVB sebesar 3,2%. Sebaran stadium didapatkan data sebagai berikut: karsinoma sel skuamosa 70,2%, adenokarsinoma 15,1%, adenoskuamosa 10,2%, clear cell carcinoma 0,6%, dan 3,9% pasien mempunyai jenis lain.
3.	Marij J.P. <i>et al.</i> , 2008	Induction of Tumor-Specific CD4+ and CD8+ T-Cell Immunity in Cervical Cancer Patients by a Human Papillomavirus Type 16 E6 and E7 Long Peptides Vaccine	Respon sel-T yang disebabkan oleh vaksin terhadap HPV16 E6 dan E7 terdeteksi dalam enam dari enam dan lima dari enam pasien, masing-masing. Tanggapan ini adalah luas, melibatkan baik + CD4 dan CD8 + T sel, dan dapat dideteksi sampai 12 bulan setelah vaksinasi terakhir. Tanggapan vaksin diinduksi didominasi oleh sel T CD4 + jenis efektor CD25 + Foxp3- tipe 1 sitokin IFN $\gamma$ memproduksi tetapi juga termasuk perluasan sel T dengan fenotip CD4 + CD25 + Foxp3 +
4.	Angie Clarisa, 2009	Respon limfosit lokal pada kejadian rekurensi kanker serviks di Rumah Sakit dr. Kariadi Semarang .	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. Sedangkan limfosit T tidak berbeda signifikan antara dua jenis tersebut.

Berdasarkan keaslian penelitian tersebut, penelitian ini dikatakan berbeda dari penelitian sebelumnya. Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik cross sectional, menggunakan variabel bebas reaksi limfosit dan kematian sel serta variabel terikat adalah jenis kanker serviks (*Squamous cell carcinoma* dan *Adenocarcinoma*).