

PERBEDAAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT KANKER SERVIKS TIPE KARSINOMA SEL SKUAMOSA BERDASARKAN DIFERENSIASI

Tinjauan Penderita Kanker Serviks Tipe Karsinoma Sel Skuamosa Diferensiasi Baik, Sedang dan Buruk di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Januari – Desember 2019

Ghaitsa Zahira Shofa¹, Hariadi Yuseran², F.X. Hendriyono³

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: ghaitsazahira1907@gmail.com

Abstract: *Cervical cancer has several cell types, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and others. The level of progression of cervical cancer is determined by the degree of cell differentiation, which is classified into well, moderate and poor differentiation. The neutrophil lymphocyte ratio (NLR) can assess the progression of cervical cancer. The higher the NLR, the higher the level of progression and the worse the degree of cell differentiation. This research is an analytical study using secondary data. The results obtained were 88 cervical cancer subjects with squamous cell carcinoma type and only 41 subjects (46,6%) included in inclusion criteria of this study. In this study, there were 9 subjects of cervical cancer squamous cell carcinoma type with well-differentiated (22,0%), 26 subjects with moderately differentiated (63,5%) and 6 subjects with poorly differentiated (14,5%). The results of NLR for cervical cancer squamous cell carcinoma type well-differentiated has a mean of 1,5 with standard deviation of 1,2. The results of NLR for cervical cancer squamous cell carcinoma type moderately-differentiated has a mean of 3,4 with standard deviation of 2,3. The results of NLR for cervical cancer squamous cell carcinoma type poorly-differentiated has a mean of 5,5 with standard deviation of 3,7. Conclusion from this study is there was a significant difference of NLR in cervical cancer squamous cell carcinoma type in each differentiation.*

Keywords: *cervical cancer squamous cell carcinoma type; well, moderately and poorly differentiated; NLR*

Abstrak: **Kanker serviks mempunyai beberapa tipe sel, yaitu tipe karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma dan lain-lain.** Tingkat progresivitas kanker serviks ditentukan dengan derajat diferensiasi sel, yang dibedakan menjadi diferensiasi baik, sedang dan buruk. Rasio neutrofil limfosit (RNL) dapat menilai progresivitas kanker serviks. Semakin tinggi RNL, maka semakin tinggi juga tingkat progresivitasnya dan derajat diferensiasi selnya semakin buruk. Penelitian ini bersifat studi analitik dengan menggunakan data sekunder. Hasil penelitian diperoleh 88 subjek kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa dan hanya 41 subjek (46,6%) yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Pada penelitian ini, terdapat 9 subjek kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik (22,0%), 26 subjek diferensiasi sedang (63,5%) dan 6 subjek diferensiasi buruk (14,5%). Hasil data RNL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik memiliki rerata 1,5 dengan simpang baku 1,2. Hasil data RNL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi sedang memiliki rerata 3,4 dengan simpang baku 2,3. Hasil data RNL kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi buruk memiliki rerata 5,5 dengan simpang baku 3,7. Kesimpulannya terdapat perbedaan bermakna RNL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa antar diferensiasi.

Kata-kata kunci: kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa; derajat diferensiasi baik, sedang dan buruk; RNL

PENDAHULUAN

Kanker serviks mempunyai beberapa tipe sel, tipe kanker serviks yang terbanyak adalah tipe karsinoma sel skuamosa (75%), diikuti oleh adenokarsinoma (20%) dan sisanya tipe lain seperti karsinoma neuroendokrin sel kecil, adenoskuamosa dan *adenoid basal carcinoma* (5%).¹

Kanker serviks merupakan penyebab kematian keempat terbanyak pada seluruh keganasan dan merupakan keganasan ginekologi tertinggi pertama di dunia menurut *Global Cancer Statistics* (GLOBOCAN) tahun 2020. Kasus kanker serviks juga tinggi di Indonesia. GLOBOCAN tahun 2020 menyebutkan prevalens kanker serviks di Indonesia mencapai 36.633 kasus dan 21.003 diantaranya meninggal dunia, yang merupakan kasus terbanyak setelah kanker payudara.² Insidens kanker serviks juga meningkat setiap tahunnya di Kalimantan Selatan. Data dari Poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSUD Ulin Banjarmasin menyatakan bahwa terjadi peningkatan kasus kanker serviks dari 887 orang pada tahun 2018 menjadi 1.447 orang pada tahun 2019.³

Disfungsi sistem imun dapat memengaruhi progresivitas kanker serviks. Sistem imun berperan terhadap reaksi inflamasi yang disebabkan oleh sel kanker, yang melibatkan neutrofil dan limfosit. Neutrofil berperan dalam proliferasi kanker dengan menyediakan substansi-substansi yang diperlukan dalam perkembangan sel kanker, sedangkan limfosit yang merupakan bagian dari sistem imun adaptif berperan dalam menghambat proliferasi kanker. Infiltrasi limfosit menandakan adanya respons imun seluler anti tumor yang efektif.^{4,5,6}

Tingkat progresivitas kanker dapat ditentukan dengan derajat diferensiasi sel. Derajat diferensiasi sel dibedakan menjadi diferensiasi baik, sedang dan buruk dan dapat ditentukan dengan pemeriksaan histopatologi. Semakin buruk derajat diferensiasi sel, maka tingkat

progresivitasnya juga tinggi dan prognosisnya semakin buruk.^{7,8,9}

Rasio neutrofil limfosit (RNL) merupakan jumlah neutrofil dibagi dengan jumlah limfosit yang berhubungan dengan derajat diferensiasi sel. Menurut Prabawa (2019), RNL dapat memberikan prediksi yang valid tentang tingkat progresivitas kanker, sedangkan menurut Latifah (2017), tingkat progresivitas kanker berkaitan erat dengan derajat diferensiasi sel. Semakin tinggi RNL, maka semakin tinggi tingkat progresivitasnya dan derajat diferensiasi selnya semakin buruk. Oleh karena itu, RNL dapat digunakan untuk menilai progresivitas kanker serviks dengan lebih mudah dan lebih cepat.^{5,6,7}

Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui nilai RNL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa pada masing-masing diferensiasi dan menganalisis apakah ada perbedaan bermakna RNL antar diferensiasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah studi analitik menggunakan desain studi potong lintang dengan pengambilan data secara retrospektif. Subjek penelitian yaitu pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari – Desember 2019 serta teknik pengambilan sampel yang digunakan *non-probability sampling* yaitu *purposive sampling*. Analisis data menggunakan uji *Shapiro-Wilk* untuk uji normalitas data dan uji *one way anova* untuk uji komparasi. Kriteria inklusinya yaitu data pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa yang terdata pada rekam medik RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari – Desember 2019 yang mempunyai hasil pemeriksaan histopatologi, data jumlah neutrofil dan data jumlah limfosit. Kriteria eksklusi yaitu pasien menderita penyakit lain yang memengaruhi jumlah neutrofil dan jumlah limfosit pasien, seperti HIV, sepsis, gangguan kelainan darah dan infeksi serta pasien yang mengkonsumsi kortikosteroid

dalam jangka panjang yang terdata pada rekam medik RSUD Ulin Banjarmasin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian didapatkan 88 pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa yang terdata di Poliklinik Obstetri dan

Ginekologi RSUD Ulin Banjarmasin dan sebanyak 41 subjek (46,6%) yang memenuhi kriteria penelitian.

Karakteristik data penelitian ini dapat dilihat di tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Data Penelitian Perbedaan Rasio Neutrofil Limfosit Kanker Serviks Tipe Karsinoma Sel Skuamosa Berdasarkan Diferensiasi Tinjauan Penderita Kanker Serviks Tipe Karsinoma Sel Skuamosa Diferensiasi Baik, Sedang dan Buruk di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Januari – Desember 2019

| Karakteristik | Jumlah (n) | Proporsi (%) |
|--|------------|--------------|
| Subjek kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa (n = 41) | | |
| Diferensiasi baik | 9 | 22,0% |
| Diferensiasi sedang | 26 | 63,5% |
| Diferensiasi buruk | 6 | 14,5% |

Data RNL pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik, sedang dan buruk diuji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* karena jumlah subjek penelitian <50. Hasil uji normalitas data RNL pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi

baik, sedang dan buruk memiliki sebaran data normal karena didapatkan nilai $p > 0,05$ sehingga ukuran pemusatan data menggunakan mean/ rerata dan penyebaran data menggunakan simpang baku (SB) seperti yang terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Pemusatan Data dan Sebaran Data Hasil Penelitian Perbedaan Rasio Neutrofil Limfosit Kanker Serviks Tipe Karsinoma Sel Skuamosa Diferensiasi Baik, Sedang dan Buruk di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Januari – Desember 2019

| RNL | Rerata | SB |
|---|--------|-----|
| RNL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik | 1,5 | 1,2 |
| RNL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi sedang | 3,4 | 2,3 |
| RNL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi buruk | 5,5 | 3,7 |

Keterangan : SB = simpang baku

Data RNL pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik, sedang dan buruk tersebut kemudian dilakukan uji *one way anova* karena sebaran datanya normal untuk mengetahui dan menganalisis apakah ada perbedaan bermakna RNL pada masing-masing diferensiasi. Hasil uji *one way anova* didapatkan nilai $p < 0,05$ yang berarti ada perbedaan bermakna RNL antar diferensiasi.

Berdasarkan tabel 5.1 diatas, didapatkan subjek kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa paling banyak dengan diferensiasi sedang yaitu sebanyak 26 orang (63,5%). Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nanda Safira Alisa yang pada hasil penelitiannya menyebutkan bahwa pada subjek kanker serviks derajat diferensiasi terbanyak adalah diferensiasi sedang (75,70%).¹⁰ Derajat diferensiasi ini dapat menentukan tingkat progresivitas kanker

serviks. Progresivitas kanker serviks salah satunya dipengaruhi oleh disfungsi sistem imun, yang melibatkan neutrofil dan limfosit. Sehingga, jumlah neutrofil dan limfosit penting untuk menentukan derajat diferensiasi sel kanker serviks.^{5,8}

Rasio neutrofil limfosit (RNL) berhubungan dengan derajat diferensiasi sel. Menurut Latifah (2017), laju pertumbuhan kanker berkaitan erat dengan derajat diferensiasi sel. Semakin laju pertumbuhan sel kanker, semakin buruk juga derajat diferensiasi selnya. Menurut Guthrie (2013), RNL meningkat pada kanker yang tingkat progresivitasnya tinggi. Sehingga, semakin tinggi RNL maka semakin buruk juga derajat diferensiasi selnya. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini, yaitu didapatkan nilai RNL yang lebih tinggi pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi buruk dibandingkan dengan diferensiasi sedang dan baik. Pada penelitian ini, rerata nilai RNL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi buruk didapatkan 5,5 dan rerata nilai RNL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik didapatkan 1,5. Hal ini sesuai dengan Zou (2020) yang menyebutkan nilai RNL pada kanker serviks tinggi apabila lebih dari 3,80 dan rendah apabila kurang dari 1,60.^{7,11,12}

Menurut Prabawa (2019), neutrofil dan limfosit dikenal sebagai komponen utama yang berhubungan dengan inflamasi sistemik dan respons imun. Respons imun sistemik ini menyebabkan perubahan jumlah neutrofil dan jumlah limfosit di sirkulasi, yaitu jumlah neutrofil berperan memicu proliferasi kanker jika jumlahnya meningkat sedangkan limfosit yang berperan dalam menghambat proliferasi kanker jumlahnya menurun. Oleh karena itu, peningkatan nilai RNL berhubungan dengan indikator prognosis yang buruk.⁵

Neutrofil berperan dalam proliferasi kanker dengan menyediakan substansi-substansi yang diperlukan dalam perkembangan sel kanker, yaitu sitokin (IL-1 β , TNF- α , IL-6 dan IL-12), kemokin

(CCL17), ARG-1, protease serin (*elastase* dan *cathepsin G*), *matrix-degrading proteinase* (MMP-9) dan ROS. Substansi-substansi ini membantu pertumbuhan sel kanker dan dapat menyebabkan inaktivasi gen supresor tumor.^{6,13} Infiltrasi limfosit ke jaringan sel kanker menandakan adanya respons imun seluler anti tumor yang efektif. Sel NK dan sel T sitotoksik adalah komponen utama dalam imunitas anti tumor. Ketika jumlah limfosit menurun, maka sel kanker mampu mengeksploitasi proses inflamasi untuk perkembangan dan pertumbuhannya.^{6,14}

PENUTUP

Didapatkan 88 subjek kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa dan hanya 41 subjek (46,6%) yang memenuhi kriteria penelitian di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari – Desember 2019. Rasio neutrofil limfosit (RNL) pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik memiliki rerata 1,5 dengan simpang baku 1,2. Rasio neutrofil limfosit (RNL) pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi sedang memiliki rerata 3,4 dengan simpang baku 2,3. Rasio neutrofil limfosit (RNL) pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi buruk memiliki rerata 5,5 dengan simpang baku 3,7. Terdapat perbedaan bermakna RNL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa antar diferensiasi.

Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan RNL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik, sedang dan buruk di RSUD Ulin Banjarmasin dengan jumlah subjek penelitian lebih banyak dan jumlahnya seimbang dengan menggunakan rumus besar sampel. Disarankan kepada tenaga kesehatan di RSUD Ulin Banjarmasin untuk mengisi rekam medik secara jelas dan lengkap sehingga data pada rekam medik dapat digunakan untuk penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Crum CP, Lester S. Sistem genitalia perempuan dan payudara. Dalam: Kumar V, Robbins S, editor. Buku Ajar Patologi. Edisi 7. Jakarta: EGC. 2012; hal:767-70.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021.
3. Latifah H, Nurachmah E, Hiryadi. Faktor yang berkontribusi terhadap motivasi menjalani pemeriksaan pap smear pasien kanker serviks di Poli Kandungan. Banjarmasin: *Jurnal Keperawatan Suaka Insan*. 2020;5(1):90-99.
4. Sylman JL. The predictive value of inflammation-related peripheral blood measurements in cancer staging and prognosis. 2018;8:1–11.
5. Prabawa IP, 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 Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2019;20(3):863.
6. Akuntanto, IA. Hubungan rasio neutrofil terhadap limfosit dengan stadium klinis pada karsinoma nasofarings [disertasi]. Yogyakarta: RSUP dr. Sardijto/Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada; 2014.
7. Latifah SR. Hubungan stadium klinis dengan derajat diferensiasi sel pada pasien karsinoma sel skuamosa serviks uteri di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*. 2017;4(4).
8. Shah A, Jena NK, Shukla P. Role of histopathological differentiation as a prognostic factor for treatment response in locally advanced squamous cell carcinoma cervix patients. *Indian Journal Medical and Paediatric Oncology* 2018;39:282-6.
9. Agustina R, Windarti I, Ramadhian MR, et al. Hubungan derajat diferensiasi histopatologik dengan rekurensi kanker payudara di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Jurnal Majority*. 2017;6(3):1-5.
10. Alisa NS, Dewi C, Susilawati S. Hubungan karakteristik klinikopatologi squamous cell carcinoma (SCC) serviks dengan tumor-associated neutrophil (TAN) [disertasi]. Palembang: Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya; 2020.
11. 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. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-0.
12. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;88(1):218-30.
13. Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin. *Journal of Immunology Research*. 2015:1–22.
14. Marliana N, Widhyasih RM. *Imunoserologi*. Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018.

