

**HUBUNGAN *MANNOSE – BINDING LECTIN ASSOCIATED
SERINE PROTEASE (MASP) – 2* DAN RASIO NEUTROFIL
LIMFOSIT TERHADAP KLINIKOPATOLOGI KANKER SERVIKS**

*RELATIONSHIP BINDING LECTIN ASSOCIATED SERINE
PROTEASE (MASP) – 2 AND NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE
RATIO TO CLINICOPATHOLOGY OF CERVICAL CANCER*

**Mirah Avisha
C055192007**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**HUBUNGAN MANNOSE – BINDING LECTIN ASSOCIATED
SERINE PROTEASE (MASP) – 2 DAN RASIO NEUTROFIL
LIMFOSIT TERHADAP KLINIKOPATOLOGI KANKER SERVIKS**

*RELATIONSHIP BINDING LECTIN ASSOCIATED SERINE
PROTEASE (MASP) – 2 AND NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE
RATIO TO CLINICOPATHOLOGY OF CERVICAL CANCER*

Mirah Avisha



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**HUBUNGAN MANNOSE – BINDING LECTIN ASSOCIATED
SERINE PROTEASE – 2 DAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT
TERHADAP KLINIKOPATOLOGI KANKER SERVIKS**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis dan mencapai sebutan Spesialis Obstetri
dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

MIRAH AVISHA

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

TESIS

HUBUNGAN MANNOSE – BINDING LECTIN ASSOCIATED SERINE PROTEASE (MASP) – 2 DAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT TERHADAP KLINIKOPATOLOGI KANKER SERVIKS

Disusun dan diajukan oleh:

Mirah Avisha

Nomor Pokok: C055192007

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 6 November 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

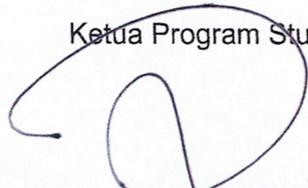


Dr. dr. Nugraha Utama, Sp. OG, Subsp. Onk

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Abdul Rahman, Sp. OG, Subsp. Obginsos

Ketua Program Studi



Dr. dr. Nugraha Utama, Sp. OG, Subsp. Onk
NIP. 197406242006041009

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "**HUBUNGAN MANNOSE – BINDING LECTIN ASSOCIATED SERINE PROTEASE – 2 DAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT TERHADAP KLINIKOPATOLOGI KANKER SERVIKS**" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Dr. dr. Nugraha Utama, Sp. OG, Subsp. Onk sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Abdul Rahman, Sp. OG, Subsp. Obginsos sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Maret 2023



RAH AVISHA

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan YME atas segala berkat, rahmat, dan karunia, serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis bertujuan untuk memberikan informasi ilmiah tentang Hubungan Mannose – Binding Lectin Associated Serine Protease – 2 dan Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap Klinikopatologi Kanker Serviks dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan penanganan pasien khususnya dalam bidang Obstetri dan Ginekologi. Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun tata bahasanya, dengan demikian segala kritik yang membangun sangat diharapkan untuk perbaikan tesis ini.

Penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih kepada Dr. dr. Nugraha Utama, Sp.OG, Subsp.Onk sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Abdul Rahman, Sp.OG, Subsp.Obginsos sebagai Pembimbing Pendamping dan sebagai pembimbing statistik dr. Firdaus Hamid, Ph.D., Sp.MK atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih penulis juga sampaikan kepada Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp.Onk dan Dr. dr. Hj. Nur Rakhmah, Sp.OG, Subsp.Obginsos sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam penelitian ini. Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp. Onk; Ketua Program Studi Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG, Subsp. Onk; Sekretaris Program studi Dr. dr. Imam Ahmadi Farid, Sp.OG, Subsp. Urogin, Re dan seluruh staf pengajar beserta pegawai di bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNHAS yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi selama pendidikan.
2. Penasehat Akademik Dr. dr. Trika Irianta, Sp.OG, Subsp.Urogin Re yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit pendidikan dan jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Pasien dan keluarga pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
6. Ibu saya yang tercinta Deviana Soraya Riu, saudara-saudara, dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis mengikuti pendidikan.

7. Seluruh teman angkatan saya obgin Januari 2020.
8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum, namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, Semoga tesis ini bermanfaat dalam perkembangan ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang.

Makassar, Maret 2023
Mirah Avisha

ABSTRAK

MIRAH AVISHA. Hubungan Mannose – Binding Lectin Associated Serine Protease (MASP) – 2 dan Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap Klinikopatologi Kanker Serviks (dibimbing oleh Nugraha Utama Pelupessy, Abdul Rahman, dan Firdaus Hamid)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar MASP-2 dan NIR terhadap Klinikopatologi Kanker Serviks. Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, dan RS Ibnu Sina untuk pengambilan sampel berupa darah.

Pengujian sampel dilakukan di laboratorium Prodia dengan metode elisa. Pengambilan sampel dilakukan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Data dianalisis dengan menggunakan analisis statistik dengan uji Mann-Whitney dan uji Kruskal-Wallis

Hasil penelitian menunjukkan kadar MASP-2 memiliki hubungan signifikan terhadap keterlibatan LVSI dan penyebaran organ. Median kadar MASP-2 pada pasien dengan penyebaran organ lebih besar dibandingkan dengan yang tidak ada, begitu juga dengan dengan kelompok yang memiliki keterlibatan LVSI. Nilai NLR memiliki hubungan signifikan terhadap stadium, tipe histopatologis, ukuran tumor dan penyebaran organ. Nilai median NLR pada sampel dengan stadium lanjut lebih besar dibandingkan dengan stadium awal, begitu juga dengan ukuran tumor, besar ukurannya akan mempengaruhi nilai NLR. Sampel dengan penyebaran organ juga memiliki nilai NLR lebih besar dibandingkan dengan yang tidak ada, begitu juga dengan dengan tipe histopatologis yang didominasi oleh Karsinoma sel squamous memiliki nilai rerata NLR lebih tinggi dibandingkan dengan tipe adenokarsinoma dan adenosquamous karsinoma.

Kata kunci: Kanker Serviks, MASP-2, NLR

ABSTRACT

MIRAH AVISHA. Relationship Binding Lectin Associated Serine Protease (Masp) – 2 And Neutrophil-Lymphocyte Ratio to Clinicopathology Of Cervical Cancer (supervised by Nugraha Utama Pelupessy, Abdul Rahman, and Firdaus Hamid).

This study aims to determine the relationship between MASP-2 and NIR concentrations on Cervical Cancer Clinicopathology. This study was conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Hasanuddin University National Hospital, and Ibnu Sina Hospital for blood sampling.

Sample testing was conducted at Prodia laboratory using the elisa method. Sampling was done in accordance with the inclusion and exclusion criteria. Data were analyzed using statistical analysis with Mann-Whitney test and Kruskal-Wallis test.

The results showed that MASP-2 concentration had a significant relationship with LVSI involvement and organ spread. The median MASP-2 concentration in patients with organ spread was greater than those without, as well as the group with LVSI involvement. NLR value had a significant relationship with stage, histopathological type, largest dimension of tumor and organ spread. The median NLR value in samples with advanced stage was greater than those with early stage, as well as the largest tumor size, the size of which would affect the NLR value. Samples with organ spread also had a greater NLR value compared to those without, as well as the histopathological type dominated by squamous cell carcinoma had a higher mean NLR value compared to the type of adenocarcinoma and adenocarcinoma. adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma.

Keyword: Cervical cancer, MASP-2, NLR

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	v
PRAKATA	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Pertanyaan Penelitian	3
1.4. Tujuan	3
1.5. Manfaat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Kanker Serviks	5
2.2. Mannose – Binding Lectin Associated Serine Protease (MASP) –	212
2.3. Rasio Neutrofil Limfosit (NLR).....	13
2.4. Hubungan Antara MASP – 2 dan NLR Terhadap Kanker Serviks ...	14
2.5. Kerangka Teori.....	15
2.6. Kerangka Konsep.....	16
2.7. Hipotesis.....	16
2.8. Definisi Operasional	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	19
3.1. Desain Penelitian	19
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	19
3.3. Populasi dan Sampel	19
3.4. Kriteria Sampel.....	20
3.5. Alat dan Bahan.....	21
3.6. Pengambilan Sampel	21
3.7. Alur Penelitian	22
3.8. Pengolahan Data.....	22
3.9. Penyajian Data	22
3.10. Analisis Data	23
3.11. Aspek Etis	23
3.12. Jadwal Penelitian	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
4.1. Hasil Penelitian.....	25
4.2. Pembahasan	29
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	38
5.1. Kesimpulan.....	38
5.2. Saran.....	38
DAFTAR PUSTAKA.....	39
LAMPIRAN.....	43

DAFTAR TABEL

Nomor	Hamalan
Tabel 1. Klasifikasi HPV berdasarkan International Agency of Research on Cancer (IARC) (Gusakov et al., 2020)	6
Tabel 2. Klasifikasi stadium klinis kanker serviks menurut International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)	10
Tabel 3. Tumours of the female reproductive organs (WHO, 2014)	11
Tabel 4. Penatalaksanaan kanker serviks	11
Tabel 5. Definisi Operasional	17
Tabel 6. Karakteristik umum sampel penelitian	25
Tabel 7. Hubungan antara MASP-2 terhadap klinikopatologi kanker serviks	27
Tabel 8. Hubungan antara NLR terhadap klinikopatologi kanker serviks	28

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Hamalan
Gambar 1. Perjalanan penyakit kanker serviks.....	7
Gambar 2. Deregulasi siklus sel oleh onkoprotein HPV.....	8
Gambar 3. Blokade apoptosis oleh onkogen HPV	9
Gambar 4. Aktivasi Sistem Komplemen.....	12
Gambar 5. Kaskade Sistem Komplemen	13
Gambar 6. Peran sistem complemen dan onkogenesis.....	13

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Hamalan
Lampiran 1. Formulir persetujuan mengikuti penelitian	43
Lampiran 2. Naskah penjelasan responden	44
Lampiran 3. Kuesioner penelitian	45
Lampiran 4. Data penelitian	46
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian	51
Lampiran 6. Surat persetujuan etik	52

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan Keterangan
AC	<i>Adenocarcinoma</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cells</i>
ASC	<i>Adenosquamous Carcinoma</i>
FIGO	<i>Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique</i>
GLOBOCAN	<i>Global Burden Cancer</i>
HPV	<i>Human Papilloma Virus</i>
KIS	<i>Karsinoma In Situ</i>
KSS	<i>Karsinoma Sel Skuamous</i>
LVSI	<i>Lymphovascular Space Invasion</i>
MAC	<i>Membrane Attack Complex</i>
MASP-2	<i>Mannose Binding Lectin Associated Serine Protease - 2</i>
MASPs	<i>MBL- associated serine protease</i>
MBL	<i>Mannose-binding Lectin</i>
MDSCs	<i>Myeloid Derived Suppressor Cells</i>
NIS	<i>Neoplasia Intraepitel Serviks</i>
NLR	<i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i>
pRb	<i>Protein Retinoblastoma</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
TAMs	<i>Tumor Associated Macrophages</i>
TANs	<i>Tumor Associated Neutrophils</i>
TME	<i>Tumor Microenvironment</i>
TSG	<i>Tumor Suppressor Gene</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kanker serviks masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang menyerang wanita berusia 40 – 55 tahun, terutama di negara berkembang. Berdasarkan *The Global Cancer Observatory* tahun 2020, kanker serviks berada diperingkat ke 4 baik untuk temuan kasus baru maupun penyebab kematian pada wanita, sedangkan di Indonesia sendiri berada diperingkat ke 2 setelah kanker payudara (World Health Organization, 2019; GLOBOCAN, 2020). Penyakit ini terjadi akibat disregulasi proliferasi sel pada leher rahim yang disebabkan oleh peningkatan aktivitas onkogen atau hilangnya *tumor suppressor gene* (Berek *et al.*, 2015).

Penyebab kanker serviks adalah infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) yang bersifat onkogenik, dan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti merokok, jumlah paritas, berganti – ganti pasangan seksual, menikah atau senggama sejak usia muda (Kashyap *et al.*, 2019).

Infeksi HPV kronik menyebabkan penekanan respon imun, sehingga dapat mengganggu sistem imunitas tubuh. Mannose-binding Lectin (MBL) bagian dari jalur lektin pada sistem komplemen dari sistem imunitas alamiah, yang berperan dalam proses sitolisis, opsonisasi dan respon inflamasi. Komplemen dapat terbentuk oleh eksudat dari kebocoran kapiler dan melalui sintesis sel di lingkungan mikrotumor (*Tumour Microenvironment = TME*). Komplemen dianggap berperan penting dalam kekebalan imunitas terhadap kanker (Bareke and Akbuga, 2018).

MBL berinteraksi langsung dengan sel neoplasma dengan menghambat metalloproteinase untuk mendegradasi matriks ekstraseluler pada agen karsinogenik serta berinteraksi dengan *antigen – presenting cells* (APC) pada lingkungan mikrotumor, yang mempengaruhi aktivitas/proliferasi sehingga berkontribusi terhadap hasil luaran anti tumor sistem respon imun. Kemampuan

MBL untuk mengaktivasi kaskade komplemen dihasilkan dari interaksi MBL-associated serine protease (MASPs) (Swierzko *et al.*, 2014).

Mannose-binding Lectin Associated Serine Proteinase (MASP)-2 dikaitkan dengan rekurensi dan angka harapan hidup dari berbagai jenis kanker. Defisiensi MASPs dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi sedangkan peningkatan konsentrasi MASPs berkaitan dengan kerusakan jaringan. Maestri (2018) melaporkan bahwa peningkatan MASP-1, MASP-2 dan MASP-19 yang signifikan pada penderita kanker serviks dibandingkan dengan CIN.

Neutrofil dan limfosit merupakan bagian dari sel leukosit yang yang merupakan mediator inflamasi yang berinteraksi dengan Lingkungan mikrotumor. Keduanya berpartisipasi dalam perkembangan, proliferasi dan metastasis tumor. Jumlah neutrophil meningkat dibandingkan dengan limfosit pada semua stadium tumor sehingga peningkatan nilai NLR dihubungkan dengan stadium tumor, hal tersebut mencerminkan disfungsi sistem imun (Chen *et al.*, 2017). Penelitian oleh Chen (2017) melaporkan bahwa jumlah limfosit menurun drastis pada pasien dengan kanker serviks stadium IV, menunjukkan disfungsi sistem imun penderita kanker serviks.

Berdasarkan artikel yang ditulis oleh Zhang *et al.* (2019) sistem komplemen juga akan mempengaruhi *Tumor Microenvironment* (TME) yang akan merangsang peningkatan *Tumor Associated Macrophages* (TAMs), *Tumor Associated Neutrophils* (TANs) dan Myeloid derived Suppressor Cells (MDSCs), sehingga terjadi pelepasan sitokin proinflamasi yang merangsang peningkatan neutrofil dan menekan limfosit, Sel T, dan NK sel. Sehingga terjadi peningkatan NLR dalam darah. Peningkatan NLR dianggap sebagai penanda, yang menjadi predisposisi tumor untuk proliferasi dan metastasis melalui penghambatan apoptosis, promosi angiogenesis, dan kerusakan DNA (Panigrahi, Sharma and Mohapatra, 2020).

Atas dasar keadaan diatas, maka peneliti tertarik untuk meneliti “Hubungan *Mannose – binding Lectin Associated Serine Protease* (MASP) – 2 dan Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap Klinikopatologi Kanker Serviks”.

1.2. Rumusan Masalah

Penelitian tentang hubungan antara Mannose-binding Lectin Associated Serine Proteinase – 2 dan Rasio Neutrofil Limfosit dengan kanker serviks masih terbatas.

1.3. Pertanyaan Penelitian

Apakah terdapat hubungan antara kadar Mannose-binding Lectin Associated Serine Proteinase – 2 dan Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap Klinikopatologi Kanker Serviks?

1.4. Tujuan

1.4.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara kadar Mannose-binding Lectin Associated Serine Proteinase – 2 dan Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap Klinikopatologi Kanker Serviks

1.4.2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui hubungan kadar Mannose-binding Lectin Associated Serine Proteinase – 2 dengan Klinikopatologi Kanker Serviks
- b. Untuk mengetahui hubungan kadar Mannose-binding Lectin Associated Serine Proteinase – 2 dan Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap Klinikopatologi Kanker Serviks

1.5. Manfaat

1.5.1. Manfaat Akademik

Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara kadar Mannose-binding Lectin Associated Serine Proteinase – 2 dan Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap Klinikopatologi Kanker Serviks.

1.5.2. Manfaat Penelitian

Menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya dalam memahami hubungan antara kadar Mannose-binding Lectin Associated Serine Proteinase – 2 dan Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap Klinikopatologi Kanker Serviks.

1.5.3. Manfaat Bagi Pelayanan

Memberikan informasi ilmiah dalam memahami dasar imunologi kanker serviks sehingga dapat dikembangkan menjadi metode diagnosis dan terapi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Serviks

2.1.1. Definisi

Kanker serviks adalah tumbuhnya sel – sel abnormal pada lapisan epitel serviks dimana sel tersebut mengalami penggandaan dan berubah sifat tidak seperti sel yang normal. Serviks terdiri dari dua bagian yaitu endoserviks dan ektoerviks dan diantara kedua bagian ini terdapat zona transformasi (American Cancer Society, 2020).

Perkembangan sel – sel abnormal sering terjadi pada zona transformasi berawal dari lesi neoplastik yang selanjutnya menembus membrana basalis sehingga berkembang menjadi karsinoma mikroinvasif dan invasif. Namun tidak semua berubah menjadi lesi invasif, sebagian kasus dapat menjadi normal kembali (American Cancer Society, 2020).

2.1.2. Epidemiologi

Kanker serviks menempati urutan keempat baik untuk temuan kasus baru maupun penyebab kematian pada wanita, dengan perkiraan 604.000 kasus baru dan 342.000 kematian diseluruh duni pada tahun 2020 (Sung *et al.*, 2021). Data dari *Global Cancer Observatory* tahun 2018 dari *World Health Organization (WHO)* memberkan gambaran kasus kanker serviks merupakan jenis kanker kedua yang paling banyak terjadi di Indonesia sebanyak 32.469 kasus atau 9,3% dari total kasus.

Berdasarkan laporan tahunan Dinas Kesehatan provinsi Sulawesi Selatan bidang Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan (P2PL), jumlah penderita kanker serviks dari tahun ke tahun mengalami fluktuasi. Pada tahun 2009 tercatat 1.011 kasus, 1.141 kasus (2010), 210 kasus (2011), 2.066 kasus (2012), dan 536 kasus (2013). Berdasarkan survailans rutin yang merupakan

laporan tahunan penyakit tidak menular untuk kanker serviks baik rawat jalan maupun rawat inap yang terdapat di Sulawesi Selatan pada tahun 2010 tertinggi pada Kabupaten Enrekang sebanyak 127 kasus kemudian Makassar menempati urutan ketiga sebanyak 60 kasus setelah Kabupaten Bone dengan 83 kasus. Pada tahun 2011 Kabupaten Enrekang masih menempati urutan tertinggi sebanyak 25 kasus dan urutan kedua Makassar sebanyak 18 kasus. Sedangkan data dari RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tercatat sebanyak 512 pasien yang dirawat dengan kanker serviks terhitung dari tahun 2017 sampai 2019.

2.1.3. Etiologi

Kanker serviks merupakan model karsinogenesis yang disebabkan oleh virus, infeksi *human papilloma virus* (HPV) adalah penyebab utama dari hampir semua kanker serviks. Selain infeksi HPV beberapa kofaktor seperti merokok, perilaku seksual, penggunaan kontrasepsi oral, HIV/AIDS, dan status sosial ekonomi yang rendah juga dapat meningkatkan risiko kanker serviks (Ugoretz, 2002).

Terdapat dua kelompok tipe HPV yaitu tipe HPV risiko rendah dan tipe HPV risiko tinggi. Saat ini, lebih dari 200 jenis HPV yang dapat menginfeksi sel epitel, dimana 40 diantaranya memiliki kemampuan untuk melewati barrier mukosa dan menginvasi host. HPV risiko rendah menyebabkan kondiloma akuminata, sedangkan 15 genotipe HPV risiko tinggi, terutama sub tipe 16 dan 18, bersifat onkogenik yang dapat menyebabkan lesi prakanker, dan jika tidak diobati dapat menjadi kanker serviks. Secara global, 70% kanker serviks disebabkan oleh HPV tipe 16 dan 18 (Uyeda and Subramanian, 2020).

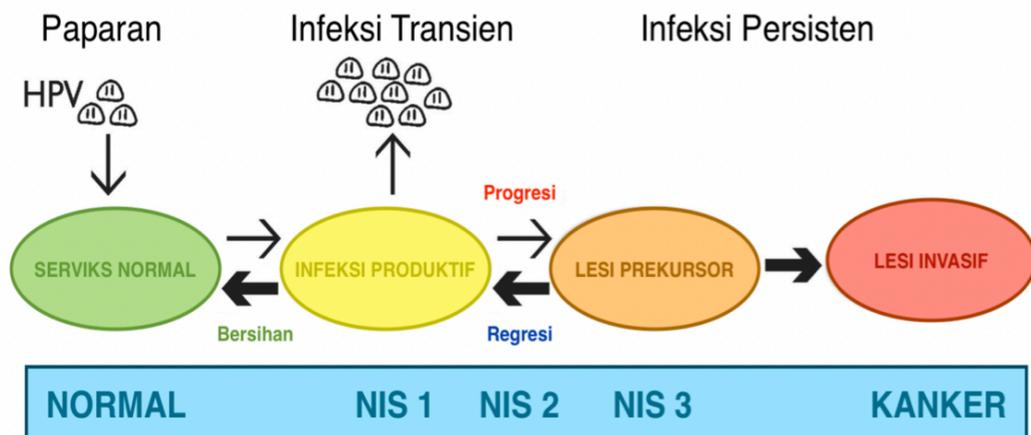
Tabel 1. Klasifikasi HPV berdasarkan International Agency of Research on Cancer (IARC) (Gusakov et al., 2020)

Klasifikasi	Tipe HPV
<i>Group 1. Carcinogenic (High Risk)</i>	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
<i>Group 2A. Probably Carcinogenic (High Risk)</i>	68
<i>Group 2B. Possibly Carcinogenic (High Risk)</i>	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82
<i>Group 2B. Risk is unknown</i>	30, (34), 69, (85), 86, (97)
<i>Group 3. Low Risk</i>	6, 11, 40, 42, 43, (44), 54, 61, (71), (72), 81, 89, 90

2.1.4. Patogenesis

Serviks dilapisi oleh epitel skuamosa pada bagian ektoserviks dan sel kolumnar pada bagian endoserviks. Perbatasan kedua jenis sel tersebut dinamakan sambungan skuamokolumnar (SSK). Sel kolumnar mengalami metaplasia skuamosa sehingga membentuk zona transformasi. Pada umumnya kanker serviks bermula dari zona transformasi (Ibeanu, 2011; Johnson *et al.*, 2019).

Infeksi HPV merupakan kondisi yang mengawali lesi prakanker. Interaksi genom HPV ke dalam DNA *host* melalui mikro abrasi jaringan permukaan epitel adalah latar belakang terjadinya karsinogenesis. Diketahui perkembangan kanker serviks invasif berawal dari terjadinya lesi neoplastik yang dimulai dari *Neoplasia Intraepitel Serviks (NIS)* 1, NIS 2, yang ditandai dengan perubahan displasia terbatas hanya sampai epitel serviks. Dilanjutkan menjadi lesi prakanker dengan gambaran displasia yang lebih parah, diketahui sebagai karsinoma in situ (KIS) atau NIS 3 dan selanjutnya setelah menembus membran basalis, akan berkembang menjadi karsinoma mikroinvasif dan invasif. Perkembangan lesi neoplastik menjadi kanker invasif membutuhkan waktu kurang lebih sepuluh tahun (Gambar 1)(Chan *et al.*, 2019).

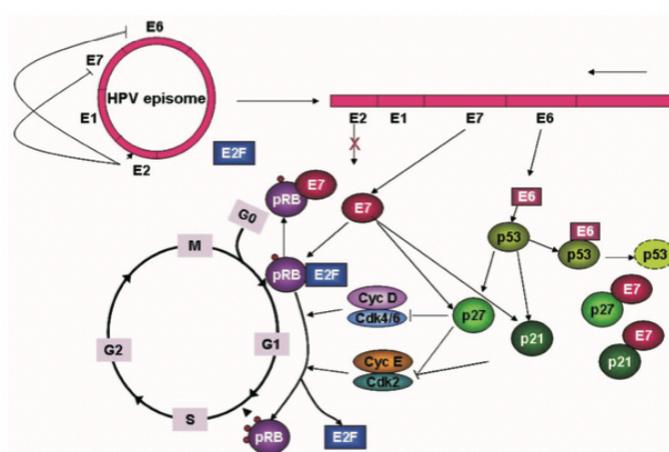


Gambar 1. Perjalanan penyakit kanker serviks

Proses pembelahan sel pada manusia dan hewan sebagian besar diatur oleh dua jenis protein penting yaitu protein Retinoblastoma (pRb) dan protein p53 dengan fungsi sebagai penekan tumor endogen yang menghambat proliferasi sel. Onkoprotein E6 dan E7 HPV merupakan penyebab terjadinya perubahan menjadi keganasan. Onkoprotein E6 akan mengikat p53 sehingga *tumor suppressor gene*

(TSG) akan kehilangan fungsinya dengan degradasi proteosom yang mengakibatkan turunnya regulasi hambatan cdk, p21, dan p27 dan menyebabkan aktifnya progresi siklus sel melalui aktivasi kompleks siklin/cdk. Aktivasi kompleks siklin/cdk akan menyebabkan hiperfosforilasi pRB dan menyebabkan terlepasnya E2F yang diperlukan dalam transisi G/S. Proses ini akan menyebabkan p53 kehilangan fungsi menghentikan siklus sel pada fase cek poin G1(Chan *et al.*, 2019).

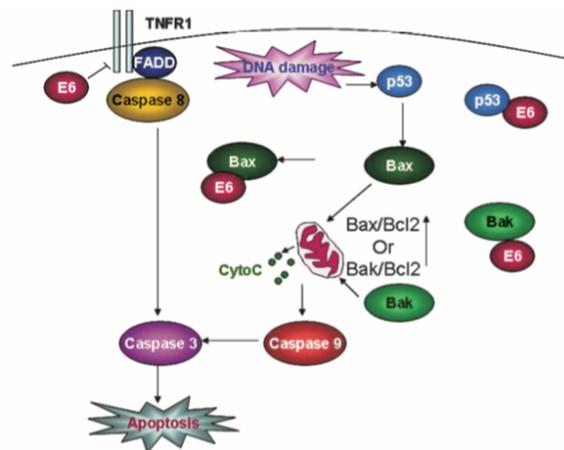
Onkoprotein E7 juga tampak dapat menginduksi perkembangan siklus sel dengan berikatan dan menyebabkan inaktivasi pRb, p27 atau p21. Ikatan E7 dengan pRB ini juga menyebabkan terlepasnya E2F akibat hiperfosforilasi pRB. E2F merupakan faktor transkripsi yang dapat menyebabkan siklus sel berjalan tanpa kontrol. Pada regulasi siklus sel di fase G0 dan G1 TSG pRb berikatan dengan E2F, ikatan ini menyebabkan E2F tidak aktif. Masuknya protein E ke dalam sel, menyebabkan terjadi ikatan E7 dengan pRb, menyebabkan E2F terlepas sehingga merangsang N-Myc untuk terus melakukan transkripsi siklus sel (Gambar 2)(Chan *et al.*, 2019).



Gambar 2. Deregulasi siklus sel oleh onkoprotein HPV

Apoptosis dapat terjadi dengan menginduksi aktivasi kaspase 8 dan dilanjutkan aktivasi kaspase 3 oleh jalur reseptor kematian atau kerusakan DNA. Kerusakan DNA akan menginduksi p53 mengaktifkan Bax, dimana peningkatan pelepasan Bax maupun Bak akan melepaskan sitokrom C dan mengaktifkan kaspase 9 yang pada akhirnya mengaktifkan kaspase 3 dan menyebabkan terjadinya apoptosis. Namun, peningkatan ikatan protein p53 dengan E6 dan TSG Rb dengan E7 dari HPV, akan menyebabkan siklus sel DNA pejamu akan berlanjut dan tidak

terkontrol akibat perbaikan DNA, dan apoptosis tidak terjadi, sehingga terjadi pembelahan sel yang berlebihan, penumpukan sel, kerusakan kromosom, delesi. Pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya proses invasif dan keganasan (Gambar 3)(Chan *et al.*, 2019).



Gambar 3. Blokade apoptosis oleh onkogen HPV

2.1.5. Klasifikasi

a. Klasifikasi Stadium

Kanker serviks invasif ditegakkan melalui pemeriksaan histopatologi, kemudian dilanjutkan dengan penentuan stadium. Penentuan stadium dilakukan melalui pemeriksaan klinis dengan cara pemeriksaan bimanual secara vaginal dan rektal. Pemeriksaan lainnya yang dianjurkan adalah kolposkopi, kuret endoserviks, histeroskopi, sistoskopi, proktoskopi, urografi intravena serta pemeriksaan rontgen paru dan tulang. Bila kandung kemih dan rektum terlibat, sebaiknya dikonfirmasi dengan biopsi dan pemeriksaan histologik. Stadium dikategorikan sesuai standar stadium kanker serviks menurut *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Tujuan penetapan stadium adalah untuk menentukan jenis pengobatan dan prognosis (Bhatla *et al.*, 2019).

Tabel 2. Klasifikasi stadium klinis kanker serviks menurut International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

STADIUM	KRITERIA
I	Karsinoma terbatas pada serviks (ekstensi ke korpus harus diabaikan)
IA	Karsinoma invasif hanya bisa didiagnosis dengan mikroskop, dengan invasi paling dalam <5 mm
IA1	Invasi stroma terukur <3 mm kedalam
IA2	Invasi stroma terukur ≥ 3 mm dan <5 mm
IB	Karsinoma invasif dengan invasi terdalam terdalam ≥ 5 mm (lebih besar dari stadium IA), lesi terbatas pada serviks uteri
IB1	Karsinoma invasif kedalaman invasi stroma ≥ 5 mm, dan dimensi terbesar <2 cm
IB2	Karsinoma invasif ≥ 2 cm dan dimensi terbesar <4 cm
IB3	Karsinoma invasif dimensi terbesar ≥ 4 cm
II	Karsinoma serviks menginvasi di luar uterus, tapi tidak ke dinding pelvis atau sepertiga bawah vagina
IIA	Menginvasi 2/3 atas vagina tanpa invasi parametrial
IIA1	Lesi klinis terlihat <4 cm dalam dimensi terbesar
IIA2	Lesi klinis terlihat ≥ 4 cm dalam dimensi terbesar
IIB	Tumor invasi ke parametrium tapi tidak ke dinding pelvis
III	Tumor meluas ke dinding pelvis dan/atau melibatkan sepertiga bagian bawah vagina dan/atau menyebabkan hidronefrosis atau ginjal yang tidak berfungsi dan/atau melibatkan nodus limfe pelvis dan/atau paraaortik
IIIA	Tumor meliputi 1/3 distal vagina, tanpa ekstensi ke dinding pelvis
IIIB	Ekstensi ke dinding pelvis dan/atau hidronefrosis atau ginjal yang tidak berfungsi
IIIC	Melibatkan nodus limfe pelvis dan/atau para-aortik, tanpa memandang ukuran dan luas tumor
IIIC1	Penyebaran ke nodus limfe pelvis
IIIC2	Penyebaran ke nodus limfe para-aortik
IV	Karsinoma telah meluas melampaui pelvis minor atau telah melibatkan (biopsi terbukti) mukosa kandung kemih atau rektum. Edema bulosa tidak termasuk stadium IV
IVA	Penyebaran pertumbuhan ke organ-organ yang berdekatan
IVB	Penyebaran ke organ-organ jauh

b. Klasifikas Histopatologi

Jenis histologi kanker serviks tersering adalah KSS sebanyak 85%, adenokarsinoma 10%, dan adenoskuamosa 5%, sel jernih, sel kecil, sel verukosa dan lain – lain. Derajat diferensiasi dengan berbagai metode dapat menunjang diagnosis, tetapi tidak dapat memodifikasi stadium klinis. Berdasarkan WHO 2014 *Tumours of the female reproductive organs*, kanker serviks dibagi menjadi :

Tabel 3. Tumours of the female reproductive organs (WHO, 2014)

Histopatologi	Derajat Diferensiasi
<ul style="list-style-type: none"> • Karsinoma skuamosa (berkeratinisasi, tidak berkeratinisasi, papiler, basaloid, <i>warty</i>, veruka, skuamo – transisional, <i>lympho – epithelioma – like</i>) • Adenokarsinoma (endoservikal, <i>mucinous, villoglandular, endometrioid</i>) • Adenokarsinoma sel jernih • Karsinoma serosa • Karsinoma adenoskuamosa • <i>Glassy cell carcinoma</i> • Karsinoma kistik adenoid • Karsinoma basal adenoid • Karsinoma sel kecil • <i>Undifferentiated carcinoma</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Gx – Derajat tidak dapat ditentukan • G1 – Diferensiasi baik • G2 – Diferensiasi sedang • G3 – Diferensiasi buruk atau tidak berdiferensiasi

Derajat diferensiasi dianggap sebagai salah satu faktor prognosis, dimana diferensiasi yang buruk memberikan prognosis yang lebih buruk, dibandingkan dengan diferensiasi yang baik. Jenis histologi adenokarsinoma sering diperdebatkan, karena dianggap memberi prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan KSS.

2.1.6. Tatalaksana

Penatalaksanaan kanker serviks ditentukan berdasarkan tingkat penyakitnya. Operasi dilakukan pada stadium awal (IA-IIA), radiasi dapat diberikan pada stadium awal atau lanjut tetapi masih terbatas di panggul, sedang kemoterapi diberikan pada stadium lanjut, sudah menyebar jauh atau dapat diberikan bila terjadi residif atau kekambuhan (Berek *et al.*, 2018).

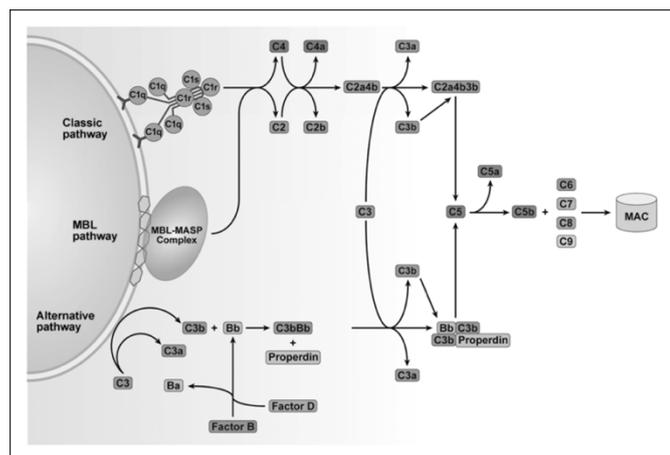
Tabel 4. Penatalaksanaan kanker serviks

Stadium FIGO	Tatalaksana
IA1	Konisasi atau histerektomi radikal tipe I
IA1 (dengan invasi ruang limfovaskular)	Trakelektomi radikal atau histerektomi radikal tipe II dengan limfadenektomi pelvik
IA2	Trakelektomi radikal atau histerektomi radikal tipe III dengan limfadenektomi pelvik
IB1	Trakelektomi radikal atau histerektomi radikal tipe III dengan limfadenektomi pelvik
Beberapa IB2	Trakelektomi radikal atau histerektomi radikal tipe III dengan limfadenektomi pelvik
IIA1	Trakelektomi radikal atau histerektomi radikal tipe III dengan limfadenektomi pelvik atau kemoradiasi

Stadium FIGO	Tatalaksana
IB2	Kemoradiasi
IIA2	
IIB sampai IVA	Kemoradiasi atau pelvik eksenterasi
IVB	Kemoterapi paliatif dan atau radioterapi paliatif atau perawatan suportif

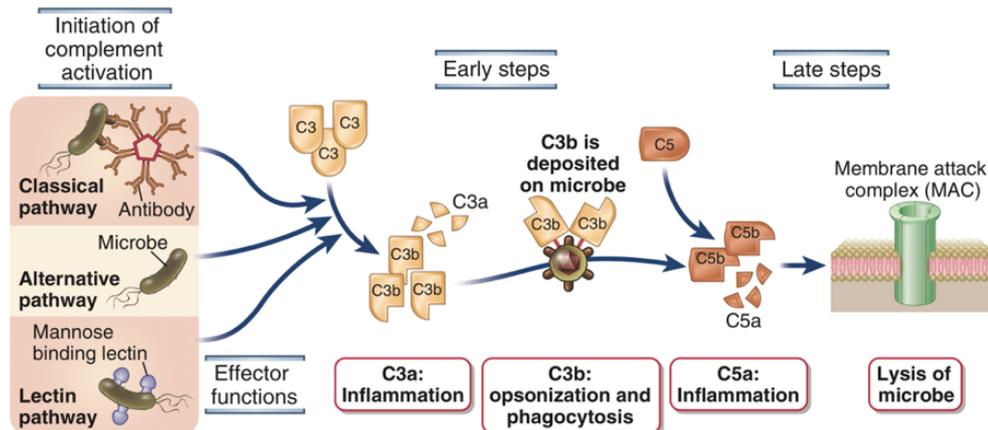
2.2. Mannose – Binding Lectin Associated Serine Protease (MASP) – 2

MASP-2 merupakan polipeptida rantai tunggal dengan berat molekul 74,2 kDa yang berperan dalam aktivasi sistem komplemen jalur lektin (Gambar 4) (Janos Szebeni, 2005). Kadar serum MASP-2 normal sebesar 0,41µg/mL dan kadarnya agak lebih tinggi dalam plasma dengan kadar rata-rata 0,49µg/mL, telah dilaporkan MASP-2 tidak terdeteksi di cairan serebrospinal dan urin (Barnum, 2018).



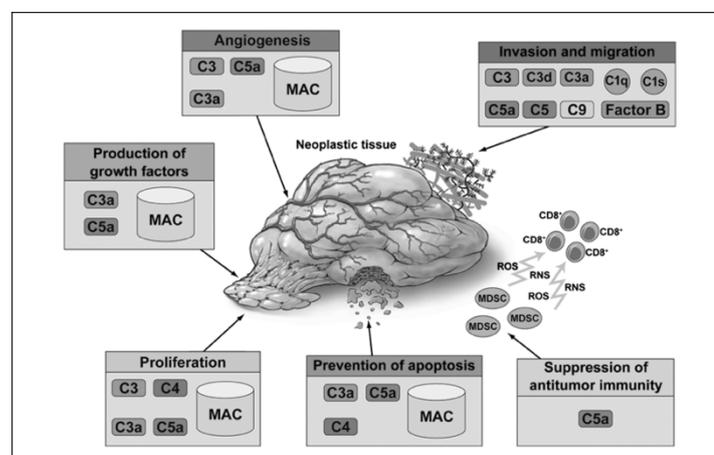
Gambar 4. Aktivasi Sistem Komplemen

MASP – 2 berikatan dengan glikoprotein dan gikolipid yang dihasilkan oleh mikroba sehingga mengaktifkan sistem MBL, sehinga merangsang pelepasan C3 *convertase* yang berfungsi untuk mengaktifkan kaskade sistem komplemen. Setelah kaskade sistem komplemen teraktivasi terjadi proses opsonisasi yang mengstimulasi terjadinya proses inflamasi yang kemudian mengaktifasi *Membrane Attack Complex* (MAC) (Gambar 5)(Denman, 2018).



Gambar 5. Kaskade Sistem Komplemen

Mannose-binding Lectin (MBL) berkontribusi pada setiap ciri utama kanker, termasuk kaskade pensinyalan kaskade mitogenik, *growth factor*, angiogenesis, proteksi dari *antigrowth factor*, dan apoptosis, migrasi dan invasi sel ke matriks ekstraseluler dan menekan imunitas antitumor. Defisiensi MASPs dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi sedangkan peningkatan kadar MASPs berkaitan dengan kerusakan jaringan (Gambar 6)(Rutkowski *et al.*, 2010).



Gambar 6. Peran sistem complemen dan onkogenesis

2.3. Rasio Neutrofil Limfosit (NLR)

Neutrofil adalah leukosit yang paling banyak, dan berfungsi sebagai pertahanan terhadap invasi mikroba melalui fagositosis. Sedangkan limfosit merupakan sel darah putih yang kedua paling banyak jumlahnya dan berperan langsung pada

proses inflamasi tahap awal dan tahap akhir, selain itu limfosit juga merupakan sumber imunoglobulin yang penting dalam respon imun seluler tubuh. Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR), adalah penanda untuk mengevaluasi keseimbangan potensial sistemik antara faktor proinflamasi dan respon imun (Rutkowski *et al.*, 2010; Huang, Zhou, *et al.*, 2017).

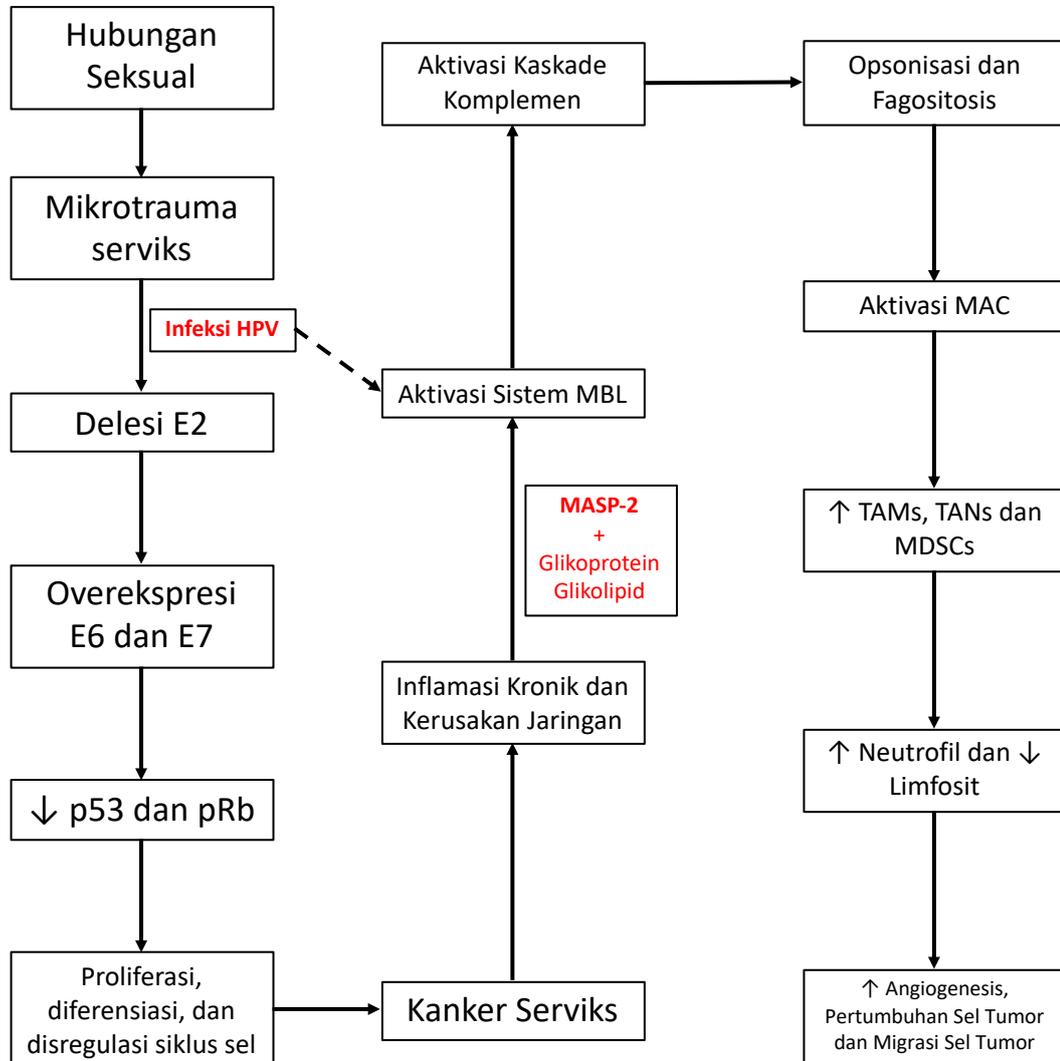
Neutrofil berpartisipasi dalam perkembangan dan metastasis tumor sedangkan limfosit berperan penting dalam mencegah proliferasi dan metastasis tumor. Jumlah neutrophil meningkat dibandingkan dengan limfosit pada semua stadium tumor sehingga peningkatan nilai NLR dapat dihubungkan dengan stadium tumor (Janos Szebeni, 2005; Tas *et al.*, 2019).

2.4. Hubungan Antara MASP – 2 dan NLR Terhadap Kanker Serviks

Kanker serviks diawali dengan infeksi persisten dari virus HPV risiko tinggi yang menyebabkan penekanan pada sistem imun antitumor sehingga meningkatkan proses onkogenesis dan perkembangan sel kanker. Sistem komplemen merupakan bagian dari sistem imun juga akan mempengaruhi *Tumor Microenvironment* (TME) yang akan merangsang peningkatan *Tumor Associated Macrophages* (TAMs), *Tumor Associated Neutrophils* (TANs) dan Myeloid derived Suppressor Cells (MDSCs), sehingga terjadi pelepasan sitokin proinflamasi yang merangsang peningkatan neutrofil dan menekan limfosit, Sel T, dan NK sel. Sehingga terjadi peningkatan NLR dalam darah, hal ini dianggap sebagai penanda, yang menjadi predisposisi tumor untuk proliferasi dan metastasis melalui penghambatan apoptosis, promosi angiogenesis, dan kerusakan DNA (Maestri *et al.*, 2018).

Analisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC) menunjukkan bahwa terjadi perbedaan yang signifikan pada kadar MASP – 2 pada pasien dengan CIN 1, CIN 2, CIN 3, dan lesi invasif. Sehingga Maestri menyimpulkan kadar MASP – 2 yang tinggi ($> 291,9$ ng/mL) berkaitan dengan progresifitas dan perkembangan kanker serviks, yang menunjukkan sensitivitas 71,3% dan spesifisitas 63,2% untuk prognosis lesi serviks yang lebih buruk (Maestri *et al.*, 2018).

2.5. Kerangka Teori



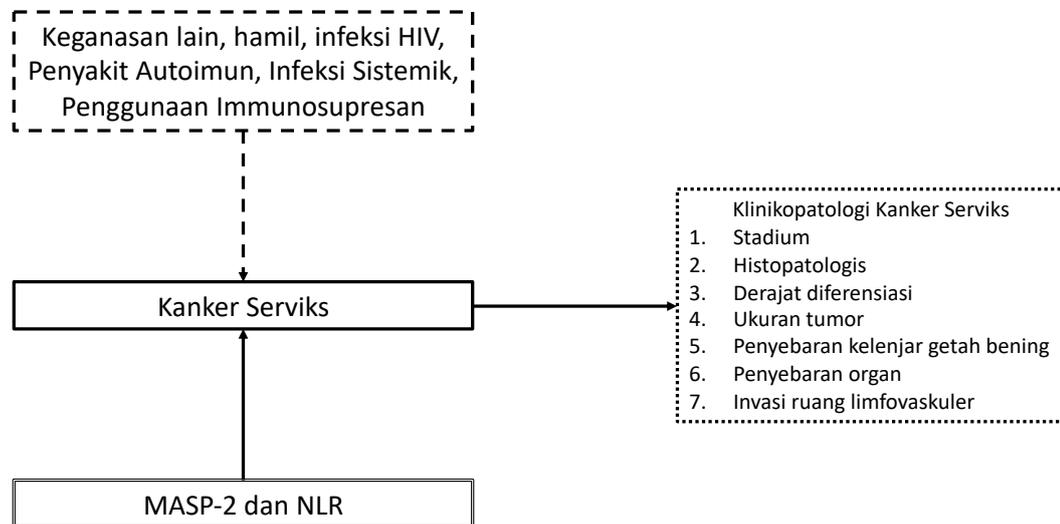
Catatan:

MASP – 2: Mannose-binding Lectin Associated Serine Proteinase – 2, TME:

Tumor Microenvironment, TAMs: Tumor Associated Macrophages, TANs: Tumor

Associated Neutrophils, MDSCs: Myeloid Derived Suppressor Cell

2.6. Kerangka Konsep



Keterangan:



2.7. Hipotesis

1. Semakin tinggi kadar MASP – 2 dan NLR, semakin tinggi stadium kanker serviks
2. Semakin tinggi kadar MASP – 2 dan NLR, semakin buruk derajat diferensiasi kanker serviks
3. Semakin tinggi kadar MASP – 2 dan NLR, semakin besar ukuran tumor kanker serviks
4. Semakin tinggi kadar MASP – 2 dan NLR, semakin luas penyebaran kanker serviks
5. Ada perbedaan kadar MASP – 2 dan NLR dengan tipe histologis kanker serviks

2.8. Definisi Operasional

Tabel 5. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
MAASP – 2	Zymogen yang terlibat dalam inisiasi respon imun bawaan dengan mengikat mannose-binding lectin (MBL) dan mengaktifkan jalur komplemen lektin	Microplate Reader Biorad model 680 (ELISA)	Kadar ng/ml	Numerik
Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)	NLR adalah perbandingan jumlah neutrophil dan limfosit	Flow Cytometry Analysis	Hasil perbandingan neutrophil dan limfosit dalam %	Numerik
Usia	Lama hidup sampel penelitian berdasarkan tanggal lahir dari sejak lahir hingga terdiagnosis kanker serviks, yang tertera dalam rekam medis	Rekam Medis	Keseluruhan usia sampel ditentukan nilai minimum, maksimum, rerata, dan mediannya	Numerik
Paritas	Jumlah persalinan dengan usia kehamilan > 20 minggu yang tertera dalam rekam medis	Rekam Medis	<ul style="list-style-type: none"> • Nullipara/Primipara • Multipara 	Kategorik
Pendidikan	Lamanya pendidikan yang tertera dalam rekam medis	Rekam Medis	<ul style="list-style-type: none"> • Pendidikan rendah: ≤ 9 tahun • Pendidikan tinggi: > 9 tahun 	Kategorik
Coitarche	Aktivitas hubungan seksual pertama kali	Rekam Medis	Keseluruhan usia sampel ditentukan nilai minimum, maksimum, rerata, dan mediannya	Numerik
Mitra Seksual	Jumlah pasangan seksual	Rekam Medis	<ul style="list-style-type: none"> • Tunggal • Multi 	Kategorik
Stadium kanker serviks	Suatu tingkat penyebaran kanker serviks, berdasarkan stadium FIGO (FIGO, 2019)	<ul style="list-style-type: none"> • Pemeriksaan klinis • USG • Rontgen thorax • CT-Scan 	Stadium awal: <ul style="list-style-type: none"> • Stadium IA1 – IIA2 Stadium lanjut: <ul style="list-style-type: none"> • Stadium IIB – IVB 	Kategorik

Tipe histologis kanker serviks	Jenis-jenis morfologi sel dan jaringan yang terlihat secara mikroskopik	Histopatologi	<ul style="list-style-type: none"> • Squamous cell carcinoma • Adenocarcinoma • Adenosquamous carcinoma 	Kategorik
Derajat diferensiasi kanker serviks	Derajat perubahan sel dan jaringan dibandingkan dengan morfologi sel dan jaringan asalnya	Histopatologi	<ul style="list-style-type: none"> • G1: Diferensiasi baik • G2: Diferensiasi sedang • G3: Diferensiasi buruk 	Kategorik
Penyebaran kelenjar getah bening	Adanya keterlibatan/pembesaran kelenjar getah bening	Ultrasonografi CT - Scan MRI	<ul style="list-style-type: none"> • Ada • Tidak ada 	Kategorik
Penyebaran organ lain	Adanya keterlibatan mukosa kandung kemih, rectum, paru-paru, hati, tulang, dan atau organ lainnya	Ultrasonografi CT - Scan MRI	<ul style="list-style-type: none"> • Ada • Tidak ada 	Kategorik
Invasi limfovaskuler	Adanya kanker diruang limfatik dan/atau vaskular didalam serviks	Hasil pemeriksaan histopatologi	<ul style="list-style-type: none"> • Ada • Tidak ada • Null (tidak dicantumkan dari hasil pemeriksaan) 	Kategorik
Ukuran Tumor	Ukuran terbesar dari ukuran tumor dalam sentimeter	Ultrasonografi CT - Scan MRI	<ul style="list-style-type: none"> • < 2 cm • 2 – 4 cm • > 4 cm • Null (tidak dicantumkan dari hasil pemeriksaan) 	Kategorik