

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DENGAN  
STADIUM KANKER SERVIKS DI RSUD DR. H. ABDUL  
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

**(Skripsi)**

**Oleh :**

**M. PRIMAWAN MUKMIN S**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP OF NEUTROFIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR) WITH CERVICAL CANCER STADIUM AT DR. H ABDUL MOELOEK LAMPUNG PROVINCE

By

M PRIMAWAN MUKMIN S

**Background:** Cervical cancer is a disease that is commonly found in Indonesia. Cervical cancer usually affects women aged between 20 and 70 years. Neutrophils in cancer patients accumulate in the peripheral blood, especially at advanced stages and contribute to the development of high NLR cancer and are a marker of worsening clinical cancer and as a prognostic factor in various types of cancer including cervical cancer.

**Method:** Analytical descriptive with cross-sectional design through a retrospective approach. The research was conducted at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Examining the relationship between the neutrophil lymphocyte ratio and the stage of cervical cancer. NLR is calculated using the absolute neutrophil count divided by the absolute lymphocyte count. Next, the data was analyzed using the *Shapiro-Wilk* test and *One-Way Annova* test.

**Result:** From 41 research subjects based on the distribution of NLR in cervical cancer stages were obtained at stage 1B average NLR (8.72 cells/microliter), stage 2A (4.01 cells/microliter), stage 2B (4.67 cells/microliter), stage 3A (4.16 cells/microliter), stage 3B (8,22 cells/microliter) and no precancerous lesions and stage 4. Mean NLR between stages of cervical cancer, at stage 1B with stage 2A, 2B, 3A, 3B ( $p=1.00$ ), stage 2A with stages 1B, 2B, 3A, 3B ( $p=1.00$ ), stage 2B with stages 1B, 2A, 3A, 3B ( $p=1.00$ ), stage 3A with stages 1B, 2A, 2B, 3B ( $p=1.00$ ), stage 3B with stages 1B,2A, 2B, 3A ( $p=1.00$ ).

**Conclusion:** There was no significant difference in NLR values between the stages of cervical cancer patients at RSUD DR. H. Abdul Moeloek Lampung Province.

**Keywords:** Cervical cancer, NLR, cervical cancer stages

## ABSTRAK

### HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DENGAN STADIUM KANKER SERVIKS DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

Oleh

M PRIMAWAN MUKMIN S

**Latar Belakang:** Kanker serviks merupakan penyakit yang umum ditemui di Indonesia. Kanker serviks biasanya terkena pada wanita yang berusia di antara 20 hingga 70 tahun. Neutrofil pada pasien kanker terakumulasi dalam darah tepi, terutama pada stadium lanjut dan memiliki kontribusi dalam perkembangan kanker RNL yang tinggi dan merupakan penanda adanya klinis kanker yang semakin buruk dan sebagai faktor prognosis pada berbagai jenis kanker termasuk kanker serviks.

**Metode:** Deskriptif analitik dengan desain belah lintang melalui pendekatan retrospektif. Penelitian dilakukan di RSUD Dr. H Abdul Moeloek. Meneliti hubungan rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker serviks. RNL dihitung menggunakan jumlah neutrofil absolut dibagi jumlah limfosit absolut. Selanjutnya data dianalisis menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji *One-Way Anova*.

**Hasil:** Dari 41 subjek penelitian berdasarkan distribusi RNL pada stadium kanker serviks didapatkan pada stadium 1B rerata RNL (8,72 sel/microliter), stadium 2A (4,01 sel/microliter), stadium 2B (4,67 sel/microliter), stadium 3A (4,16 sel/microliter), stadium 3B (8,22 sel/microliter) dan tidak terdapatnya lesi prakanker dan stadium 4. Rerata RNL antar stadium kanker serviks, pada stadium 1B dengan stadium 2A, 2B, 3A, 3B ( $p=1,00$ ), stadium 2A dengan stadium 1B, 2B, 3A, 3B ( $p=1,00$ ), stadium 2B dengan stadium 1B, 2A, 3A, 3B ( $p=1,00$ ), stadium 3A dengan stadium 1B, 2A, 2B, 3B ( $p=1,00$ ), stadium 3B dengan stadium 1B, 2A, 2B, 3A ( $p=1,00$ ).

**Simpulan:** tidak terdapat perbedaan nilai RNL secara signifikan di antara stadium pasien kanker serviks di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

**Kata Kunci:** Kanker serviks, RNL, stadium kanker serviks

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DENGAN  
STADIUM KANKER SERVIKS DI RSUD DR. H. ABDUL  
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

**Oleh :**

**M. PRIMAWAN MUKMIN S**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

Judul Skripsi:

**: HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL  
LIMFOSIT (RNL) DENGAN STADIUM  
KANKER SERVIKS DI RSUD DR. H. ABDUL  
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

Nama Mahasiswa:

**: M Primawan Mukmin S**

No. Pokok Mahasiswa:

**: 1758011027**

Program Studi:

**: Pendidikan Dokter**

Fakultas:

**: Kedokteran**



**dr. Intanri Kurniati, Sp. P.K.**  
NIP 19801222200812002

**Dr. dr. Susianti, S. Ked., M. Sc**  
NIP 197808052005012003

**2. Dekan Fakultas Kedokteran**

**Dr. dr. Evi Kurniawati, S. Ked., M. Sc**  
NIP 1976012020122001

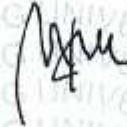


**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji

Ketua

: **dr. Intanri Kurniati, Sp. P.K.**



Sekretaris

: **Dr. dr. Susianti, S. Ked., M. Sc**



Penguji

Bukan Pembimbing

: **Dr. dr. Ratna Dewi Puspita Sari, S. Ked. Sp. OG**



2. Dekan Fakultas Kedokteran

**Dr. dr. Evi Kunniawaty, S. Ked., M. Sc**  
NIP 1976012020122001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 19 Januari 2024

## LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : M Primawan Mukmin S  
Nomor Pokok Mahasiswa : 1758011027  
Tempat Tanggal Lahir : Bandar Lampung, 9 Mei 1999  
Alamat : Jl. Kayu Manis, Perumahan Lamondo Residence  
Blok B NO 10, Wayhalim, Bandar Lampung

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul **“Hubungan Rasio Neutofil Limfosit Ratio (RNL) Dengan Stadium Kanker Serviks Di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung”** adalah benar hasil karya penulis bukan menjiplak hasil karya orang lain. Jika kemudian hari ternyata ada hal yang melanggar ketentuan akademik universitas maka saya bersedia bertanggung jawab dan diberi sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya. Atas perhatiaanya saya ucapkan terimakasih.

Bandar Lampung, 19 Januari  
Penulis,



M Primawan Mukmin S

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis merupakan anak kedua dari dua bersaudara dari pasangan Bapak Ir. Abu Bakar Suratinojo dan Ibu Elsy Ariyanti, S.E yang dilahirkan di Bandar Lampung pada tanggal 09 Mei 1999. Riwayat Pendidikan formal penulis dimulai di Taman Kanak-Kanak (TK) di TK Masjid Agung Kalianda pada tahun 2003, Sekolah Dasar (SD) di SDN 1 Way Urang Kalianda pada tahun 2011, Sekolah Menengah Pertama (SMP) SMPIT Fitrah Insani Bandar Lampung pada tahun 2014, Sekolah Menengah Atas (SMA) di MAN 1 Bandar Lampung pada tahun 2017

Pada tahun 2017 penulis melanjutkan Pendidikan di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif pada beberapa organisasi diantaranya Wakil Ketua Umum PMPATD PAKIS Rescue Team tahun 2020, Anggota departemen BBQ FSI Ibnu Sina tahun 2019



## SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena atas Rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungsn Ratio Neutrofil Limfosit Dengan Stadium Kanker Serviks Di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung”. Shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Dalam Menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, kritik dan saran dari berbagai pihak Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terimakasih kepada :

1. dr. Evi Kurniawaty, S. Ked., M. Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
2. dr. Intanri Kurniati, Sp. PK, selaku, Pembimbing Utama yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas arahan serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini dan selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
3. Dr. dr. Susianti, S. Ked., M. Sc, selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas arahan serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini.
4. dr. Ratna Dewi Puspita Sari, S. Ked., Sp. OG, selaku Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, serta memberikan masukan, kritik dan saran dalam proses penyusunan skripsi ini.
5. Seluruh Dosen Pengajar, Staff dan Karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan serta dalam proses penyusunan skripsi ini.
6. Dokter dan Karyawan RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang telah membantu

dalam proses penelitian dan penyelesaian dalam skripsi ini.

7. Terimakasih kepada kedua orang tua tercinta, untuk Bapak Ir. Abu Bakar Suratinojo, Ibu Elsy Ariyanti S.E. Terimakasih atas doa, cinta, ridha dan kasih sayang serta dukungan dan motivasi yang bapak dan ibu berikan kepada adek sampai detik ini yang sangat berarti dalam proses penyusunan skripsi ini. Terimakasih atas kepercayaan yang sudah diberikan sehingga bisa menyelesaikan skripsi ini.
8. Terimakasih kepada kakak Khairunnisa Ismah, S.P., M.M. yang sudah menjadi tempat berkonsultasi, terimakasih atas dukungan dan doa yang selalu diberikan.
9. Segenap keluarga besar penulis yang memberikan doa dan dukungan kepada penulis
10. Terimakasih untuk Trio Badut yaitu Byli, Lyli dan Kosan Pami Sentosa yaitu Jundi, Farhan, Fachmi, Rio, Bambar, Ferdian yang selalu membantu dan memberikan semangat dan dukungan sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini.
11. Presidium PMPATD PAKIS Rescue Team yaitu Jundi, Nares, Ambar, menjadi tempat belajar dan berkembang baik tentang organisasi dan pelajaran hidup lainnya yang tidak akan di dapatkan selama perkuliahan. Terimakasih atas pengalamannya.
12. Terimakasih untuk teman V17REOUS Fakultas Kedokteran Universitas Lampung angkatan 2017 yang telah menjadi teman seperjuangan selama ini
13. Terimakasih kepada diri sendiri M Primawan Mukmin S yang sudah berjuang sampai titik ini tanpa memilih berhenti sejak hari pertama.

Peneliti menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan. Peneliti berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca.

Bandar Lampung, 16 Januari 2024

Penulis

M Primawan Mukmin S

## DAFTAR ISI

Halaman

|                                                       |              |
|-------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ABSTRACT .....</b>                                 | <b>i</b>     |
| <b>ABSTRAK .....</b>                                  | <b>ii</b>    |
| <b>PERSETUJUAN.....</b>                               | <b>iv</b>    |
| <b>MENGESAHKAN.....</b>                               | <b>v</b>     |
| <b>LEMBAR PERNYATAAN .....</b>                        | <b>vi</b>    |
| <b>RIWAYAT HIDUP .....</b>                            | <b>vii</b>   |
| <b>SANWACANA .....</b>                                | <b>viii</b>  |
| <b>DAFTAR ISI.....</b>                                | <b>x</b>     |
| <b>DAFTAR TABEL.....</b>                              | <b>xiii</b>  |
| <b>DAFTAR GAMBAR.....</b>                             | <b>xiv</b>   |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>                          | <b>xv</b>    |
| <br><b>BAB I    PENDAHULUAN .....</b>                 | <br><b>1</b> |
| 1.1. Latar Belakang.....                              | 1            |
| 1.2. Rumusan Masalah.....                             | 3            |
| 1.3. Tujuan Penelitian.....                           | 3            |
| 1.4. Manfaat Penelitian.....                          | 3            |
| 1.4.1. Bagi Peneliti .....                            | 3            |
| 1.4.2. Bagi Institusi .....                           | 3            |
| 1.4.3. Bagi Klinisi .....                             | 3            |
| <br><b>BAB II    TINJAUAN PUSTAKA.....</b>            | <br><b>4</b> |
| 2.1. Immunologi Tumor.....                            | 4            |
| 2.1.1 Respon Tubuh Terhadap Tumor .....               | 4            |
| 2.1.2 Antigen Tumor.....                              | 5            |
| 2.1.3 Mekanisme Penolakan Tumor Oleh Imun .....       | 5            |
| 2.1.4 Penghindaran Respon Imun Oleh Tumor.....        | 6            |
| 2.1.4.1 <i>Antigen Loss Variant</i> .....             | 6            |
| 2.1.4.2 Menghambat Ekspresi MHC 1.....                | 7            |
| 2.1.4.3 Mengikat Jalur Penghambat Aktivasi Sel T..... | 7            |
| 2.1.4.4 Menekan Respon Imun .....                     | 7            |
| 2.2. Kanker Serviks .....                             | 8            |
| 2.2.1. Definisi.....                                  | 8            |
| 2.2.2. Etiologi.....                                  | 9            |
| 2.2.3. Faktor Risiko.....                             | 10           |
| 2.2.4. Patogenesis.....                               | 12           |
| 2.2.5. Diagnosis.....                                 | 14           |
| 2.2.6. Stadium .....                                  | 18           |

|                                                                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.7. Tatalaksana.....                                                                                         | 19        |
| 2.3. Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) .....                                                                       | 25        |
| 2.4. Kerangka Teori .....                                                                                       | 29        |
| 2.5. Kerangka Konsep .....                                                                                      | 30        |
| 2.6. Hipotesis .....                                                                                            | 30        |
| <b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....</b>                                                                       | <b>31</b> |
| 3.1 Desain Penelitian .....                                                                                     | 31        |
| 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....                                                                           | 31        |
| 3.3 Populasi dan Sampel.....                                                                                    | 31        |
| 3.3.1 Populasi.....                                                                                             | 31        |
| 3.3.2 Sampel.....                                                                                               | 31        |
| 3.4 Kriteria Penelitian.....                                                                                    | 33        |
| 3.4.1 Kriteria Inklusi .....                                                                                    | 33        |
| 3.4.2 Kriteria Eksklusi .....                                                                                   | 33        |
| 3.5 Identifikasi Variabel .....                                                                                 | 33        |
| 3.6 Definisi Operasional Variabel .....                                                                         | 34        |
| 3.7 Instrumen Penelitian.....                                                                                   | 34        |
| 3.8 Prosedur Penelitian.....                                                                                    | 34        |
| 3.9 Alur Penelitian.....                                                                                        | 35        |
| 3.10 Pengolahan dan Analisis Data .....                                                                         | 35        |
| 3.10.1 Pengolahan Data .....                                                                                    | 35        |
| 3.10.2 Analisis Data.....                                                                                       | 36        |
| 3.11 Etika Penelitian.....                                                                                      | 36        |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>                                                                         | <b>37</b> |
| 4.1. Hasil Penelitian.....                                                                                      | 37        |
| 4.1.1. Analisis Univariat .....                                                                                 | 37        |
| 4.1.1.1 Distribusi Usia Pasien Kanker Serviks.....                                                              | 37        |
| 4.1.1.2 Distribusi Stadium Kanker Serviks .....                                                                 | 38        |
| 4.1.1.3 Distribusi Leukosit pada Pasien Kanker Serviks .....                                                    | 39        |
| 4.1.1.4 Distribusi RNL Pasien Kanker Serviks.....                                                               | 39        |
| 4.1.2. Analisis Bivariat.....                                                                                   | 40        |
| 4.2. Pembahasan .....                                                                                           | 42        |
| 4.2.1. Karakteristik Usia pada Pasien Kanker Serviks di RSUD DR. H. Abdul Moeloek .....                         | 42        |
| 4.2.2. Gambaran Stadium pada Pasien Kanker Serviks di RSUD DR. H. Abdul Moeloek .....                           | 42        |
| 4.2.3. Gambaran Jumlah Leukosit pada Pasien Kanker Serviks di RSUD DR. H. Abdul Moeloek .....                   | 43        |
| 4.2.4. Gambaran RNL pada Pasien Kanker Serviks di RSUD DR. H. Abdul Moeloek .....                               | 43        |
| 4.2.5. Hubungan RNL dengan Stadium Kanker Serviks pada Pasien Kanker Serviks di RSUD DR. H. Abdul Moeloek ..... | 44        |
| 4.3. Keterbatasan Penelitian .....                                                                              | 46        |



|                                          |           |
|------------------------------------------|-----------|
| <b>BAB V    SIMPULAN DAN SARAN .....</b> | <b>47</b> |
| 5.1. Simpulan.....                       | 47        |
| 5.2. Saran .....                         | 47        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>              | <b>48</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>                     | <b>52</b> |

## DAFTAR TABEL

| Tabel                                                                                               | Halaman |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Tabel 1 Klasifikasi Stadium Klinis Kanker Serviks menurut FIGO.....                                 | 18      |
| Tabel 2 Definisi Operasional Variabel.....                                                          | 34      |
| Tabel 3 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Usia ( <i>American Cancer Society, 2019</i> )..... | 38      |
| Tabel 4 Distribusi Stadium Kanker Serviks.....                                                      | 38      |
| Tabel 5 Distribusi Leukosit Pasien Kanker Serviks.....                                              | 39      |
| Tabel 6 Distribusi RNL Pasien Kanker Serviks.....                                                   | 39      |
| Tabel 7 Hasil Uji Normalitas Rasio Neutrofil Limfosit pada tiap Stadium Pasien Kanker Serviks ..... | 40      |
| Tabel 8 Hasil Analisis Hubungan RNL dengan Stadium pada Kanker Serviks.....                         | 41      |

## DAFTAR GAMBAR

| <b>Gambar</b> |                                                                                                                                                                                                             | <b>Halaman</b> |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Gambar 1      | Perjalanan Kanker Serviks (Referensi : Kementerian Kesehatan, 2015).....                                                                                                                                    | 13             |
| Gambar 2      | Kerangka Teori Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (Rnl) dengan Stadium Kanker Serviks (Chen et al., 2015; Deshmukh et al., 2019; Howard et al., 2019; Losada et al., 2018; Shaul dan Fredlender, 2019). .... | 29             |
| Gambar 3      | Kerangka Konsep .....                                                                                                                                                                                       | 30             |
| Gambar 4      | Alur Penelitian.....                                                                                                                                                                                        | 35             |

## DAFTAR LAMPIRAN

| <b>Lampiran</b>                                      | <b>Halaman</b> |
|------------------------------------------------------|----------------|
| Data Rekam Medis.....                                | 53             |
| Surat Pernyataan Ethical Clereaance Penelitian ..... | 54             |
| Dokumentasi Pengambilan Data .....                   | 55             |
| Hasil Penelitian .....                               | 57             |

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Kanker serviks banyak terjadi di Indonesia. Lebih dari 400 kasus baru kanker ini dilaporkan setiap tahunnya, menjadikannya kanker kesepuluh yang paling umum terjadi pada wanita. Statistik terkini menunjukkan penurunan usia saat kelompok pasien didiagnosis. Wanita berusia 20 hingga 70 tahun rentan terkena penyakit ini (American Cancer Society, 2019).

Menurut statistik, angka kesembuhan pasien kanker serviks stadium awal bisa mencapai 90%. Pada tahap awal, penyakit ini biasanya tidak menunjukkan tanda-tanda kesehatan yang nyata. Oleh karena itu, memperoleh pemahaman yang lebih komprehensif tentang kanker serviks dan menerapkan tindakan pencegahan yang sesuai akan meningkatkan kemungkinan pasien mencapai kesembuhan dari penyakit ini, melalui bantuan deteksi dan pengobatan yang tepat waktu terhadap kondisi tersebut. Wanita yang belum berpengalaman secara seksual sebaiknya mempertimbangkan untuk menerima vaksinasi kanker serviks. Kementerian Kesehatan (2015) menyarankan agar wanita yang aktif secara seksual dan berusia 25 tahun ke atas sebaiknya melakukan pemeriksaan kanker serviks secara rutin.

Neutrofil pada pasien kanker menumpuk di sirkulasi perifer, terutama pada stadium lanjut, dan berperan dalam perkembangan kanker. Peningkatan kadar RNL berfungsi sebagai indikator memburuknya klinis kanker dan berfungsi sebagai faktor prediktif pada berbagai jenis kanker, seperti kanker serviks (Shaul dan Fredlender, 2019).



Rasio limfosit neutrofil (RNL) adalah ukuran peradangan sistemik yang dihitung dengan membagi jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit. Neutrofilia sering terjadi pada kasus peradangan persisten yang berhubungan dengan keganasan. Neutrofilia biasanya disertai dengan limfositopenia, yang menunjukkan penurunan respon imun adaptif yang dimediasi sel. Penelitian yang dilakukan oleh Howard dkk. (2019) menemukan korelasi yang signifikan antara peningkatan RNL (Relative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio) dan kemunduran pasien dengan berbagai bentuk kanker.

Respon inflamasi yang berhubungan dengan kanker berkontribusi pada pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker, pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), penyebaran kanker serviks ke bagian tubuh lain (metastasis), penekanan respon imun adaptif, dan modifikasi respon terhadap kemoterapi. Reaksi peradangan yang intens dapat mengganggu respons imun adaptif, menyebabkan ketidakseimbangan sistem kekebalan tubuh dan mendorong pertumbuhan tumor ganas, sehingga memudahkan timbulnya kanker. Pemeriksaan darah tepi dapat menunjukkan adanya penyakit inflamasi pada tumor, seperti reactive neutrophilic leukocytosis (RNL). Rasio limfosit neutrofil adalah tanda inflamasi yang mudah diukur dan praktis dibandingkan dengan indikator lainnya (Chen *et al.*, 2015).

Untuk mengevaluasi perkembangan kanker serviks, nilai RNL mungkin digunakan. Penelitian yang dilakukan Manoralisa (2019) menyatakan bahwa pada pasien kanker serviks terdapat peningkatan nilai leukosit. Hal ini mengindikasikan bahwa meningkat pula nilai-nilai dari setiap komponen leukosit, yang didapat dari hitung jenis leukosit (Manoralisa *et al.*, 2019). Namun, belum ada penelitian yang mengungkapkan RNL pada pasien kanker serviks. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk menyelidiki hubungan rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker serviks di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, disusunlah rumusan masalah, yaitu “mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker serviks di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung?”.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker serviks di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Bagi Peneliti**

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemahaman dan memberikan wawasan berharga bagi para ilmuwan.

### **1.4.2. Bagi Institusi**

Penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap sumber daya perpustakaan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan meningkatkan pengetahuan yang dimiliki pengunjung perpustakaan.

### **1.4.3. Bagi Klinisi**

Penelitian ini dapat menjadi sumber berharga bagi dokter di rumah sakit untuk mengidentifikasi perkembangan kanker serviks pada pasien.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Imunologi Tumor**

Ada pendapat umum di bidang onkologi bahwa peningkatan respon imun tubuh terhadap tumor memiliki potensi besar untuk pengobatan kanker. Respons imun terhadap tumor terjadi ketika sistem imun menyimpang dari respons tipikalnya terhadap kuman dan malah menargetkan sel-sel non-infeksi yang dianggap asing. Antigen yang mengidentifikasi tumor dan transplantasi jaringan sebagai entitas asing dapat diproduksi oleh semua jenis sel yang mengalami transformasi ganas atau ditransplantasikan dari satu orang ke orang lain. Oleh karena itu, mekanisme untuk memicu respons imun terhadap tumor harus efektif untuk berbagai jenis sel. Mekanisme utama sistem imun membunuh sel tumor adalah oleh limfosit T sitotoksik (*cytotoxic T lymphocytes /CTLs*) (Abbas *et al.*, 2016).

##### **2.1.1 Respon Tubuh Terhadap Tumor**

Beberapa bukti klinis mengindikasikan bahwa secara fisiologis system imun adaptif berperan dalam mencegah pertumbuhan sel secara berlebihan dan cenderung menghancurkannya apabila terjadi, dimana pengendalian pertumbuhan sel dan eliminasi pertumbuhan sel berlebih disebut *immune surveillance*. Namun pada kasus tumor ganas (kanker) seringkali ditemukan pada orang dengan imunokompeten yang dapat disebabkan karena imun tidak dapat mencegah pertumbuhan tumor atau mengimbangi eliminasi karena pertumbuhan sel jauh lebih cepat. Hal tersebut dikarenakan sel kanker memiliki kemampuan menghindari imun (Abbas *et al.*, 2016).

### 2.1.2 Antigen Tumor

Tumor kanker biasanya menunjukkan beragam bahan kimia yang dapat diidentifikasi oleh sel kekebalan sebagai antigen. Berikut diantaranya adalah beberapa kelompok antigen tumor (Abbas *et al.*, 2016).

1. Produk gen yang bermutasi
2. Produk onkogen atau gen penekan tumor (*tumor suppressor genes*) yang bermutasi
3. Protein yang diekspresikan secara tidak lazim
4. Antigen viral.

### 2.1.3 Mekanisme Penolakan Tumor Oleh Imun

Mayoritas antigen tumor yang memicu respons imun pada penderita tumor adalah protein yang ditemukan di dalam sel atau di dalam nukleus. Protein ini diproduksi secara internal dan dikirim sebagai peptida yang menempel pada molekul MHC kelas I. Dengan demikian, antigen ini diidentifikasi oleh limfosit T sitotoksik (CTL) terbatas MHC kelas I yang memiliki kemampuan untuk menghilangkan sel yang memproduksi antigen (Abbas *et al.*, 2016).

Keterlibatan penting limfosit T sitotoksik (CTL) dalam proses penolakan tumor telah ditunjukkan secara jelas melalui percobaan pada hewan. Temuan ini menunjukkan bahwa sel T CD8<sup>+</sup> menunjukkan reaktivitas terhadap sel tumor pada model hewan ini. Penelitian yang dilakukan pada beberapa tumor manusia menunjukkan bahwa keberadaan limfosit T sitotoksik (CTL) yang lebih tinggi dikaitkan dengan hasil klinis yang lebih baik, dibandingkan dengan tumor dengan jumlah CTL yang lebih rendah (Abbas *et al.*, 2016).

Tumor dapat timbul dari sel berinti mana pun yang mempunyai kemampuan menghasilkan molekul MHC kelas I tetapi tidak memiliki ekspresi kostimulator atau MHC kelas II. Untuk merangsang proliferasi dan diferensiasi sel T CD8<sup>+</sup> naif menjadi CTL aktif, sel dendritik perlu

mengenali antigen (peptida yang berikatan dengan MHC kelas I MHC). Selain itu, kostimulasi dan/atau bantuan dari sel T CD4+ terbatas MHC kelas II juga diperlukan. Sel dendritik mempunyai kemampuan untuk menampilkan peptida yang diperoleh dari antigen tumor pada molekul MHC kelas II. Antigen tumor dapat diidentifikasi oleh sel T CDS+ dan sel T CD4+, seperti yang dinyatakan oleh Abbas et al. (2016).

Selain limfosit T sitotoksik (CTL), terdapat mekanisme imunologi lain yang berkontribusi terhadap penolakan tumor. Pasien telah menunjukkan respons sel T dan antibodi antitumor CD4+. Investigasi empiris telah menunjukkan bahwa makrofag teraktivasi dan sel pembunuh alami (NK) memiliki kemampuan untuk menghilangkan sel tumor dalam lingkungan yang terkendali, namun sejauh mana mekanisme pertahanan ini berkontribusi terhadap perlindungan terhadap tumor pada individu masih belum diketahui (Abbas *et al.*, 2016).

#### **2.1.4 Penghindaran Respon Imun Oleh Tumor**

Berikut merupakan mekanisme penghindaran tumor dari respon imun tubuh menurut Abbas *et al.*, (2016):

##### **2.1.4.1 Antigen Loss Variant**

Tumor dapat menekan ekspresi antigen yang dikenali oleh sistem kekebalan sebagai target serangan. Neoplasma ini umumnya dikenal sebagai variasi kehilangan antigen. Jika antigen yang hilang tidak berperan dalam mempertahankan karakteristik ganas tumor, sel tumor mutan akan bertahan dalam pertumbuhan dan penyebarannya.

#### **2.1.4.2 Menghambat Ekspresi MHC 1**

Beberapa tumor menekan produksi MHC kelas I, yang mencegah mereka menyajikan antigen ke limfosit T CD8+. Sel Natural Killer (NK) memiliki kemampuan untuk mengidentifikasi dan mengikat bahan kimia yang diproduksi oleh sel tumor, namun tidak oleh sel normal. Ketika sel target kekurangan molekul MHC kelas I, sel NK menjadi aktif. Dengan demikian, sel NK memiliki cara untuk menghilangkan sel tumor yang kekurangan molekul MHC kelas I. - tumor dengan status negatif.

#### **2.1.4.3 Mengikat Jalur Penghambat Aktivasi Sel T**

Tumor tertentu memiliki ligan yang mengaktifkan reseptor penghambat sel T, seperti PD-1. Tumor juga dapat menstimulasi sintesis terbatas kostimulator B7 pada sel penyaji antigen (APC), sehingga menyebabkan preferensi terhadap reseptor penghambat CTL-4 pada sel T dibandingkan reseptor rangsang. Hasil akhirnya adalah berkurangnya aktivasi sel T setelah mengidentifikasi antigen tumor. Bentuk tumor tertentu mempunyai kemampuan untuk mengaktifkan sel T regulator, yang pada gilirannya menghambat respon imun yang menargetkan tumor.

#### **2.1.4.4 Menekan Respon Imun**

Terdapat tumor tambahan yang memiliki kemampuan untuk melepaskan sitokin immunosupresif, seperti mengubah faktor pertumbuhan/3, atau mengaktifkan sel T pengatur yang menghambat respon imun.

## **2.2. Kanker Serviks**

### **2.2.1. Definisi**

Wanita Indonesia pada rentang usia 30-50 tahun paling sering terkena kanker serviks. Menurut Fitriana dan Ambarini (2012), perempuan berusia antara 30 dan 50 tahun mengalami tingkat produktivitas tertinggi. Oleh karena itu, wanita pada kelompok usia ini yang menderita kanker serviks mungkin mengalami dampak negatif terhadap kesejahteraan fisik dan kesehatan seksualnya.

Kanker serviks, juga dikenal sebagai kanker rahim, adalah keganasan yang berkembang di bagian bawah rahim, khususnya di daerah yang menghubungkan rahim dengan vagina. Kanker serviks muncul ketika sel-sel serviks mengalami proliferasi dan pembelahan yang menyimpang. Kanker serviks ditandai dengan berkembang biaknya sel-sel abnormal pada leher rahim, dimana sel-sel sehat mengalami transformasi menjadi sel kanker (Yayasan Kanker Indonesia, 2014).

Kanker serviks, kadang-kadang disebut sebagai karsinoma serviks, adalah keganasan yang dipicu oleh Human Papilloma Virus (HPV) onkogenik, yang memiliki risiko tinggi terjadinya kanker serviks, diperkirakan sekitar 99,7%. Kanker serviks memiliki tingkat prevalensi yang tinggi yaitu 99,7% di kalangan wanita, menjadikannya salah satu kanker yang paling sering terjadi pada populasi ini. Kanker serviks merupakan keganasan yang banyak terjadi pada wanita (Imelda dan Santosa, 2020).

Leher rahim, juga dikenal sebagai leher rahim, terletak di bagian paling atas vagina dan berfungsi sebagai segmen bawah rahim. Human papillomavirus (HPV), sekelompok virus yang menginfeksi kulit dan selaput lendir, dapat menyebabkan perubahan menyimpang pada sel serviks, yang dikenal sebagai Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). Neoplasia intraepitel serviks (CIN) bukanlah suatu



bentuk kanker, namun ada kemungkinan CIN dapat berkembang dan berubah menjadi kanker (American Cancer Society, 2019).

### 2.2.2. Etiologi

Kanker serviks sebagian besar disebabkan oleh Human Papilloma Virus (HPV), dengan perkiraan kemungkinan sebesar 99,7%. HPV tipe 16 dan 18 bertanggung jawab atas hampir 70% kasus kanker serviks. Frekuensi infeksi HPV secara signifikan lebih tinggi pada kelompok usia muda, meskipun kanker serviks biasanya terjadi pada kelompok usia tiga puluh atau lebih (Yayasan Kanker Indonesia, 2014).

HPV diklasifikasikan berdasarkan potensinya menyebabkan kanker serviks, khususnya sebagai berikut:

- 1) Bentuk HPV nononkogenik adalah 6, 11, 42, 43, dan 44 yang dianggap memiliki risiko rendah menyebabkan kanker. Jika seseorang terinfeksi, virus tersebut hanya menyebabkan berkembangnya pertumbuhan yang tidak berbahaya, seperti kutil dan jengger ayam.

Jenis HPV berikut ini (16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68) dianggap berisiko tinggi karena berpotensi menyebabkan kanker jika tidak diobati atau tidak terdeteksi. HPV risiko tinggi terdapat pada hampir semua kasus kanker serviks (99%). Kanker serviks berasal dari lesi prakanker, biasa disebut dengan displasia 1, yang berkembang secara bertahap dari displasia ringan hingga sedang dan akhirnya menjadi displasia parah. Selanjutnya, penyakit ini berubah menjadi kanker dini (CIS/Carcinoma In Situ) sebelum berkembang menjadi keganasan invasif. Kanker serviks terutama disebabkan oleh displasia tingkat tinggi, khususnya CIN/Cervical Intraepithelial Neoplasia II atau III. Kondisi ini berpotensi berkembang menjadi kanker serviks dalam kurun waktu 10 tahun atau lebih. Mayoritas displasia tingkat

rendah (CIN I) sembuh secara spontan atau tidak berkembang, terutama pada remaja perempuan (Imelda dan Santosa, 2020).

Penyebab pasti kanker serviks masih belum diketahui secara pasti, meskipun terdapat korelasi yang signifikan antara kanker serviks dan infeksi Human Papilloma Virus (HPV). Ada lebih dari 100 jenis HPV yang diketahui, dan sekitar 40 di antaranya menyebabkan kanker. Diantaranya, strain 16 dan 18 bertanggung jawab atas lebih dari 70% kasus kanker serviks di seluruh dunia. HPV, atau human papillomavirus, merupakan kumpulan virus yang secara khusus menginfeksi leher rahim sehingga menjadi penyebab utama kanker serviks. Penularan penyakit ini terjadi melalui hubungan seksual (American Cancer Society, 2019).

HPV, kependekan dari Human Papilloma Virus, sering disebut sebagai virus kutil. Lebih dari 100 varian HPV telah ditemukan, dan 40 di antaranya secara khusus menargetkan daerah genital. Dari 40 jenis tersebut, 13 diantaranya bersifat onkogenik dan berpotensi menyebabkan kanker serviks atau kelainan prakanker pada permukaan serviks. Di sisi lain, tipe kedua disebut sebagai tipe risiko rendah, yang biasanya mengarah pada berkembangnya kutil kelamin. HPV mudah menular melalui aktivitas seksual, termasuk kontak alat kelamin dari kulit ke kulit, tidak hanya mengandalkan penetrasi. Oleh karena itu, setiap wanita yang aktif secara seksual berisiko tertular kanker serviks (Kemenkes, 2015).

### **2.2.3. Faktor Risiko**

Insidensi kasus kanker baru yang signifikan dan sekitar 40% kematian akibat kanker sangat terkait dengan faktor risiko terkait kanker yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko kanker meliputi faktor risiko perilaku dan pola makan, yang meliputi.

1. Indeks massa tubuh tinggi;
2. Kurang konsumsi buah dan sayur;

3. Kurang aktivitas fisik;
4. Penggunaan rokok;
5. Konsumsi alkohol berlebihan (Kemenkes, 2015).

Faktor risiko kanker lainnya, adalah akibat paparan:

1. Karsinogen fisik, seperti ultraviolet (UV) dan radiasi ion;
2. Karsinogen kimiawi, seperti benzo(a)pyrene, formalin dan aflatoksin (kontaminan makanan), dan serat contohnya asbestos;
3. Karsinogen biologis, seperti infeksi virus, bakteri dan parasit (Kemenkes, 2015).

Intervensi yang menargetkan faktor risiko kanker memiliki tujuan ganda: menurunkan kejadian kasus kanker baru dan menurunkan kemungkinan timbulnya penyakit lain akibat faktor risiko tersebut. Beberapa faktor risiko kanker yang signifikan dan dapat dimodifikasi meliputi:

1. Merokok bertanggung jawab atas sekitar 1,5 juta kematian akibat kanker setiap tahunnya, dan 60% dari kematian tersebut terjadi di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah.
2. Kombinasi kelebihan berat badan, obesitas, dan gaya hidup yang tidak banyak bergerak menyebabkan 274.000 kematian terkait kanker setiap tahunnya.
3. Penggunaan alkohol berlebihan menyebabkan sekitar 351.000 kematian terkait kanker setiap tahunnya.
4. Human papilloma virus (HPV) ditularkan melalui hubungan seksual, menyebabkan sekitar 235.000 kematian terkait kanker setiap tahunnya.
5. Polusi udara luar dan dalam menyebabkan sekitar 71.000 kematian akibat kanker setiap tahunnya.
6. Karsinogen yang ada di lingkungan tempat kerja mengakibatkan minimal 152.000 kematian akibat kanker setiap tahunnya (Globocan, 2020).

Faktor risiko yang berkontribusi terhadap kematian akibat kanker bervariasi di berbagai negara di seluruh dunia. Penggunaan tembakau merupakan faktor utama dan paling signifikan dalam menentukan angka kematian akibat kanker secara global, baik di negara-negara berpendapatan rendah-menengah maupun tinggi. Konsumsi alkohol, kurangnya asupan buah-buahan dan sayur-sayuran, dan infeksi human papilloma virus (HPV) berkontribusi terhadap tingkat kematian akibat kanker yang lebih tinggi pada individu yang tinggal di negara-negara berpendapatan rendah-menengah dibandingkan dengan mereka yang tinggal di negara-negara berpendapatan tinggi. Merokok dan kelebihan berat badan atau obesitas merupakan faktor risiko yang lebih umum terjadi pada individu di negara-negara berpendapatan tinggi (Kemenkes, 2015).

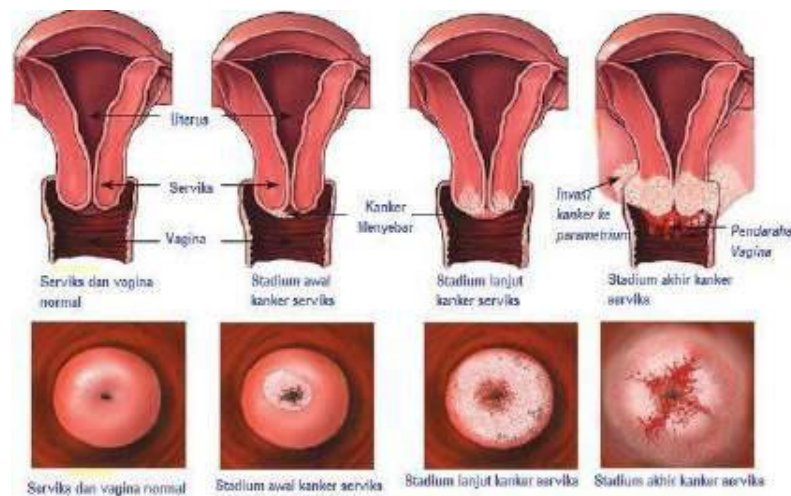
Wanita yang memiliki kondisi berikut ini berisiko lebih tinggi terkena kanker serviks:

1. Infeksi HPV yang berkepanjangan, terutama HPV strain 16 dan 18, dapat meningkatkan kemungkinan berkembangnya CIN.
2. Pernah melakukan aktivitas seksual sebelumnya, terutama jika dimulai pada usia muda
3. Infeksi menular seksual
4. Terdapat korelasi positif antara jumlah pasangan seksual yang dimiliki seorang wanita dan kemungkinan tertular kanker serviks.
5. Defisiensi imun, insufisiensi ginjal, sindrom imunodefisiensi didapat (AIDS), atau kelainan imunologi lainnya
6. Konsumsi tembakau (Liang dan Shang, 2013).

#### **2.2.4. Patogenesis**

Kanker serviks merupakan keganasan yang timbul dari sel epitel skuamosa dan ditandai dengan pertumbuhan sel-sel pada leher rahim yang tidak terkendali. Sebelum berkembangnya kanker, ada tahapan yang dikenal sebagai lesi prakanker atau Cervical Intraepithelial

Neoplasia (CIN). Fase prakanker biasanya disebut sebagai displasia, yang menunjukkan perubahan pra-ganas pada sel-sel rahim. Perkembangan pra-kanker mempunyai tiga tahap utama, dimulai dengan infeksi seluler dan berlanjut ke neoplasia intraepitel (pembentukan sel-sel menyimpang di leher rahim), yang pada akhirnya berpuncak pada transformasi sel-sel ini menjadi sel-sel kanker di leher rahim (Kemenkes, 2015).



**Gambar 1** Perjalanan Kanker Serviks (Referensi : Kementerian Kesehatan, 2015)

Sebelum berkembangnya kanker, ada tahapan yang dikenal sebagai lesi prakanker atau Cervical Intraepithelial Neoplasia (NIS). NIS menandai tahap awal transisi menuju karsinoma serviks. Perkembangan NIS dapat dilihat sebagai serangkaian penyakit, dimulai dengan displasia ringan (NIS 1), berkembang menjadi displasia sedang (NIS 2), displasia parah dan karsinoma in-situ (NIS 3), dan akhirnya berkembang menjadi kanker invasif (Kementerian Kesehatan, 2015).

Fenomena regresi spontan dan lesi persisten menyatakan bahwa tidak semua lesi prakanker akan berkembang menjadi lesi invasif, yang menunjukkan adanya banyak faktor yang berpengaruh. Tingkat kejadian karsinoma sel skuamosa non-invasif (NIS) di antara wanita yang menjalani skrining kanker serviks di Amerika Serikat adalah 4 persen untuk NIS 1 dan 5 persen untuk NIS 2 dan 3. Lesi tingkat tinggi biasanya terdeteksi pada wanita di antara tahun-tahun tersebut. usia 25

dan 35 tahun, namun kanker invasif lebih sering ditemukan pada wanita berusia di atas 40 tahun, biasanya 8 hingga 13 tahun setelah diagnosis awal lesi tingkat tinggi. Usia rata-rata untuk neoplasia intraepitel serviks (NIS) di negara terbelakang seperti Nigeria adalah 37,6 tahun. NIS 1 mewakili 3,6% dari total, NIS 2 menyumbang 0,8%, dan NIS 3 hanya mencakup 0,4%. (Origoni *et al.*, 2022).

### **2.2.5. Diagnosis**

Kanker serviks dapat didiagnosis secara pasti melalui proses komprehensif yang mencakup pengumpulan riwayat kesehatan, melakukan pemeriksaan fisik, dan melakukan tes tambahan untuk memberikan bukti pendukung.

#### **2.2.5.1 Anamnesis**

Berikut keluhan yang dapat ditemukan pada pasien dengan kanker serviks menurut Wahyuni dan Tulaar (2014).

##### **1. Perdarahan vagina**

Pendarahan vagina yang parah, terutama yang terjadi di luar siklus menstruasi normal, dan pendarahan setelah menopause dapat mengindikasikan adanya kanker serviks. Pada tahap awal, kanker serviks mungkin tidak menunjukkan gejala sama sekali.

##### **2. Perdarahan saat berhubungan seksual**

Jika pendarahan atau keputihan yang banyak terjadi saat sentuhan atau hubungan seksual, hal ini mungkin mengindikasikan adanya kanker serviks. Ketidaknyamanan atau nyeri tekan saat berhubungan seksual juga bisa menjadi indikasi.

##### **3. Kemungkinan metastasis**

Metastasis di perut, paru-paru, atau daerah lain mungkin

terjadi pada kanker serviks stadium lanjut. Hal ini harus segera diverifikasi.

#### 4. Gejala lain

Manifestasi terakhir dari kanker serviks seringkali digambarkan membingungkan. Beberapa gejala yang dianggap kurang berkorelasi antara lain anoreksia, cachexia, kelelahan, ketidaknyamanan panggul, ketidaknyamanan kaki, ketidaknyamanan punggung, patah tulang, dan bahkan inkontinensia urin atau feses (jarang terjadi).

#### **2.2.5.2 Pemeriksaan Fisik**

Pemeriksaan fisik dilakukan untuk menilai kesehatan secara keseluruhan dan mendeteksi adanya kelainan, seperti adanya benjolan atau temuan lain yang tidak terduga. Penyedia layanan kesehatan juga akan mengumpulkan informasi tentang riwayat kesehatan pasien, termasuk kebiasaan kesehatan, penyakit masa lalu, dan pengobatan sebelumnya (Nuhonni dan Indriani, 2014).

Pemeriksaan panggul melibatkan pemeriksaan menyeluruh pada vagina, leher rahim, rahim, saluran tuba, ovarium, dan rektum. Profesional medis memasukkan spekulum ke dalam vagina untuk memeriksa vagina dan leher rahim secara visual untuk mengetahui indikasi penyakit. Tes Pap serviks biasanya dilakukan. Selama pemeriksaan, seorang profesional medis akan memasukkan satu atau dua jari tangannya yang telah dilumasi dan bersarung tangan ke dalam vagina. Mereka kemudian akan meletakkan tangan lainnya di perut bagian bawah untuk menilai ukuran, bentuk, dan posisi rahim dan ovarium. Selain itu, profesional kesehatan memasukkan jari bersarung tangan yang telah dilumasi ke dalam rektum untuk meraba adanya nodul atau daerah anomali (Nuhonni dan Indriani, 2014).

Seorang profesional medis memasukkan satu atau dua jari tangannya yang telah dilumasi dan bersarung tangan ke dalam vagina dan memberikan tekanan pada perut bagian bawah dengan tangan lainnya. Hal ini dilakukan untuk menilai dimensi, bentuk, dan lokasi rahim dan ovarium. Kementerian Kesehatan (2015) juga melakukan pemeriksaan pada vagina, leher rahim, saluran tuba, dan rektum.

### **2.2.5.3 Pemeriksaan Penunjang**

#### **1. Tes Pap**

Metode pengambilan sel dari lapisan luar leher rahim dan vagina. Untuk mengambil sel-sel lunak dari leher rahim dan vagina, seseorang dapat menggunakan sepotong kapas, kuas, atau tongkat kayu kecil untuk mengikis. Sel diperiksa menggunakan mikroskop untuk menentukan apakah ada kelainan. Perawatan ini juga disebut sebagai Pap smear. Spekulum dimasukkan ke dalam vagina untuk memperluas lebarnya. Selanjutnya, spekulum ditempatkan ke dalam vagina untuk mengekspos serviks, dan cytobrush digunakan untuk mengambil sel dari serviks. Pemeriksaan mikroskopis dilakukan untuk mendeteksi adanya indikasi penyakit pada sel (Andrijono *et al.*, 2018).

#### **2. Tes human papillomavirus (HPV)**

Uji laboratorium yang digunakan untuk mendeteksi keberadaan strain HPV tertentu dengan memeriksa DNA atau RNA. Sel-sel yang diambil dari serviks dianalisis untuk mengidentifikasi apakah infeksi tersebut disebabkan oleh jenis HPV tertentu yang berhubungan dengan kanker serviks. Analisis ini melibatkan pemeriksaan DNA atau RNA yang diperoleh dari sel. Tes dapat dilakukan dengan menggunakan sampel seluler



yang diperoleh selama tes Pap. Tes ini juga dapat dilakukan jika tes Pap menunjukkan sel serviks abnormal tertentu (Andrijono *et al.*, 2018).

### 3. Kuretase endoserviks

Proses pengambilan sel atau jaringan dari saluran serviks menggunakan kuret, yaitu alat berbentuk sendok. Spesimen biopsi dikumpulkan dan diperiksa menggunakan mikroskop untuk mendeteksi indikasi keganasan. Perawatan ini kadang-kadang dilakukan bersamaan dengan kolposkopi (Andrijono *et al.*, 2018).

### 4. Kolposkopi

Kolposkopi adalah proses diagnostik yang melibatkan penggunaan kolposkop, alat yang memberikan penerangan dan pembesaran, untuk memeriksa vagina dan leher rahim untuk mencari area abnormal. Sampel jaringan dapat diambil dengan menggunakan kuret, yaitu alat berbentuk sendok, atau kuas. Sampel ini kemudian dianalisis di bawah mikroskop untuk mengidentifikasi indikasi penyakit (Andrijono *et al.*, 2018).

### 5. Biopsi

Jika sel-sel atipikal terdeteksi setelah tes Pap, dokter Anda mungkin melanjutkan dengan biopsi. Spesimen biopsi dikeluarkan dari leher rahim dan diperiksa secara mikroskopis oleh ahli patologi untuk mendeteksi adanya indikasi keganasan. Biopsi yang memerlukan ekstraksi jaringan dalam jumlah terbatas biasanya dilakukan di lingkungan kantor praktisi medis. Wanita mungkin memerlukan rawat inap untuk biopsi kerucut serviks, yang melibatkan ekstraksi spesimen jaringan serviks yang lebih besar dan berbentuk kerucut (Andrijono *et al.*, 2018).

### 2.2.6. Stadium

Sistem FIGO mengklasifikasikan mulai dari stadium I sampai IV, klasifikasi kanker serviks berdasarkan FIGO dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1 Klasifikasi Stadium Klinis Kanker Serviks menurut FIGO.**

| Stadium | Patologi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0       | Kanker serviks stadium 0 atau biasa disebut carcinoma in situ. Pada tahap ini, sel kanker hanya ditemukan pada lapisan serviks.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| I       | Pada stadium I, sel kanker hanya ditemukan di serviks (leher rahim) itu sendiri. Terbagi menjadi: <ol style="list-style-type: none"> <li>Stadium IA1<br/>Invasi stroma sedalam <math>\leq 3</math> mm dan seluas <math>\leq 7</math> mm.</li> <li>Stadium IA2<br/>Invasi stroma sedalam <math>&gt;3</math> mm dan seluas <math>&gt;7</math> mm.</li> <li>Stadium IB1<br/>Lesi yang nampak <math>\leq 4</math> cm, pertumbuhan kanker sudah dapat dilihat dengan mata telanjang.</li> <li>Stadium IB2<br/>Lesi yang Nampak <math>&gt;4</math> cm</li> </ol>                                              |
| II      | Pada stadium II, sel kanker telah melalui serviks dan menginvasi bagian atas vagina. Namun, sel kanker belum menyebar ke dinding pelvic (sepertiga bagian bawah vagina). Terbagi menjadi: <ol style="list-style-type: none"> <li>Stadium IIA<br/>Lesi sudah meluas ke sepertiga proksimal vagina, kanker tidak menginvasi parametrium. Stadium ini dibagi menjadi dua stadium : Stadium IIA1 (lesi tampak <math>\leq 4</math> cm), Stadium IIA2 (lesi tampak <math>&gt;4</math> cm).</li> <li>Stadium IIB<br/>Lesi telah mencapai ke parametrium akan tetapi tidak mencapai dinding panggul.</li> </ol> |
| III     | Pada stadium III, sel kanker telah menyerang bagian pelvic atau bagian bawah vagina dan sudah menyerang dinding panggul. Terbagi menjadi : <ol style="list-style-type: none"> <li>Stadium IIIA<br/>Lesi telah menyebar ke sepertiga vagina distal tanpa ada ekstensi ke dinding pelvis, namun sudah menyerang sampai dinding panggul.</li> <li>Stadium IIIB<br/>Sel kanker telah menyerang dinding samping vagina, sehingga penderita akan sulit berkemih</li> </ol>                                                                                                                                    |
| IV      | Pada stadium IV, sel kanker telah menyebar ke bagian tubuh lain. Misalnya kandung kemih, rectum, paru-paru, tulang, dan hati. Terbagi menjadi: <ol style="list-style-type: none"> <li>Stadium IVA<br/>Pertumbuhan kanker telah menyebar dan menyerang organ sekitar serviks</li> <li>Stadium IVB<br/>Pertumbuhan kanker telah menyebar dan menyerang organ tubuh yang lebih jauh dari serviks. Misalnya paru-paru, hati, dan tulang</li> </ol>                                                                                                                                                          |

Sumber: Bhatla *et al.*, 2019

## 2.2.7. Tatalaksana

### 2.2.7.1 Tatalaksana Lesi Prakanker

Penatalaksanaan lesi prakanker disesuaikan dengan fasilitas pelayanan kesehatan yang tersedia, dengan mempertimbangkan kemampuan sumber daya manusia dan infrastruktur yang ada. Di tingkat layanan kesehatan primer, dimana fasilitas dan infrastruktur terbatas, tes IVA dapat digunakan untuk melaksanakan program skrining atau deteksi dini. Tes IVA dapat dilakukan dengan metode kunjungan tunggal atau program see and treat. Apabila ditemukan IVA positif, pengobatan dapat dilakukan dengan cryotherapy oleh dokter umum atau bidan yang berkualifikasi (Kementerian Kesehatan, 2015).

Pemeriksaan kolposkopi disarankan untuk konfirmasi diagnostik hasil menyimpang yang terdeteksi selama pemeriksaan Pap smear. Jika dianggap perlu, lakukan Prosedur Loop Excision Electrocauter (LEEP) atau Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ) baik untuk alasan diagnostik maupun terapeutik (Andrijono dkk., 2018).

Jika hasil elektrokauter gagal mencapai batas sayatan, maka pilihan konisasi atau histerektomi total dapat dilakukan. Hasil yang tidak biasa setelah kolposkopi (Andrijono *et al.*, 2018):

1. LSIL (*low grade squamous intraepithelial lesion*), dilakukan LEEP dan observasi 1 tahun.
2. HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesion*), dilakukan LEEP dan observasi 6 bulan

Berikut beberapa metode terapi lesi prakanker serviks menurut Andrijono *et al* (2018).

1. Terapi NIS dengan Destruksi Lokal

Berbagai teknik terapi penghancuran lokal antara lain cryotherapy menggunakan N<sub>2</sub>O dan CO<sub>2</sub>, elektrokauter, elektrokoagulasi, dan perawatan laser. Perawatan ini dirancang untuk menghilangkan secara lokal lapisan epitel serviks yang mengandung lesi prakanker. Selama fase penyembuhan berikutnya, lapisan yang hilang akan diganti dengan epitel skuamosa baru.

2. Krioterapi

Cryotherapy digunakan untuk menghilangkan lapisan epitel serviks melalui proses pembekuan pada suhu minimal -20°C selama 6 menit. Hal ini dicapai dengan memanfaatkan gas N<sub>2</sub>O atau CO<sub>2</sub> dalam prosedur beku-cair-beku. Kerusakan bioseluler dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme: (1) dehidrasi sel yang menyebabkan penyusutan sel, (2) terganggunya konsentrasi elektrolit di dalam sel, (3) sengatan panas dan denaturasi kompleks protein-lipid, dan (4) kondisi keseluruhan sel. sistem mikrovaskuler.

3. Elektrokauter

Teknik ini melibatkan penggunaan perangkat elektrokauter atau frekuensi radio untuk menghilangkan jaringan prakanker di zona transformasi menggunakan eksisi loop diatermi. Sampel jaringan akan dikirim ke laboratorium patologi anatomi untuk analisis histopatologi guna memastikan diagnosis dan menentukan apakah diperlukan pengobatan tambahan.

4. Diatermi

Elektrokoagulasi Diatermi elektrokoagulasi mampu menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih luas dan efisien dibandingkan dengan elektrokauter. Namun,

prosedur ini perlu dilakukan dengan anestesi umum. Cara ini memungkinkan penghancuran jaringan serviks hingga kedalaman 1 cm. Namun, hal ini mungkin berdampak pada fisiologi serviks, terutama jika lesinya cukup luas.

#### 5. Laser

Sinar laser, yang merupakan singkatan dari amplifikasi cahaya melalui emisi radiasi terstimulasi, dihasilkan dengan melepaskan muatan listrik dalam tabung yang diisi dengan kombinasi gas helium, gas nitrogen, dan gas CO<sub>2</sub>. Proses ini menghasilkan produksi sinar laser dengan panjang gelombang 10,6 mikrometer. Serviks mengalami dua proses patologis yang berbeda, yaitu penguapan dan nekrosis. Lapisan terluar mukosa serviks mengalami penguapan akibat mendidihnya cairan intraseluler sehingga memperlihatkan jaringan nekrotik di bawahnya. Jumlah jaringan yang menguap berhubungan langsung dengan intensitas dan durasi paparan.

#### 2.2.7.2 Tatalaksana Kanker Serviks Invasif

Berikut pilihan tatalaksana invasif pada pasien dengan kanker serviks menurut Andrijono *et al* (2018).

##### 1. Stadium 0 / KIS (Karsinoma in situ)

Jika batasnya jelas, konisasi (juga dikenal sebagai konisasi pisau dingin) adalah prosedur yang cocok untuk individu yang masih menginginkan pembuahan. Jika ada biaya yang terkait, maka perlu dilakukan rekonisasi. Jika kesuburan tidak diinginkan, diperlukan histerektomi lengkap. Jika temuan dari prosedur konisasi menunjukkan sifat invasif, pengobatan diperlukan untuk pengelolaan kanker invasif.

## 2. Stadium IA1 (LVSI negatif)

Jika kesuburan ingin dipertahankan, konisasi menggunakan pisau dingin dilakukan pada margin bebas sebagai pengobatan yang tepat. Buktnya diklasifikasikan sebagai level B. Jika tidak ada margin yang tersedia, dilakukan reseksi atau histerektomi langsung. Jika kesuburan tidak diinginkan, histerektomi lengkap akan dilakukan.

## 3. Stadium IA1 (LVSI positif)

Prosedur pembedahan termasuk pengangkatan leher rahim dan kelenjar getah bening di sekitarnya, dengan tetap menjaga kesuburan. Jika pembedahan tidak memungkinkan karena kontraindikasi medis, brakiterapi dapat digunakan sebagai alternatif.

## 4. Stadium IA2, IB1, IIA1

a. Operatif. Histerektomi radikal dengan limfadenektomi pelvik. (Tingkat evidens 1/Rekomendasi A)

1) Radioterapi Adjuvan (RT) atau Kemoradiasi direkomendasikan jika terdapat faktor risiko seperti metastasis KGB, metastasis parametrium, tepi sayatan tumor, invasi stroma dalam, LVSI, dan faktor risiko lainnya.

2) Berikan terapi radiasi eksternal adjuvan (EBRT) saja jika terdapat metastasis kelenjar getah bening. Jika tepi sayatan belum sepenuhnya bersih dari tumor atau belum sembuh dengan baik, maka terapi radiasi eksternal akan dilanjutkan bersamaan dengan brakiterapi.

b. Non operatif

Radiasi (EBRT dan brakiterapi) Kemoradiasi (Radiasi : EBRT dengan kemoterapi konkuren dan brakiterapi)

## 5. Stadium IB 2 dan IIA2

- a. Prosedur yang direkomendasikan: Histerektomi Radikal Operatif dan limfadenektomi panggul  
Tindakan selanjutnya bergantung pada identifikasi faktor risiko dan temuan patologi anatomi, yang akan menentukan apakah diperlukan radioterapi atau kemoterapi tambahan.
- b. Kemoterapi pra operasi (Rekomendasi C) Tujuan Kemoterapi Neoadjuvan adalah untuk mengurangi ukuran tumor awal dan meminimalkan kemungkinan komplikasi pembedahan.

Tindakan selanjutnya bergantung pada identifikasi faktor risiko dan hasil patologi anatomi, yang akan menentukan apakah radioterapi atau kemoterapi tambahan diperlukan.

## 6. Stadium IIB Pilihan:

- a. Kemoradiasi (Rekomendasi A)
- b. Radiasi (Rekomendasi B)
- c. Neoadjuvan kemoterapi (Rekomendasi C)  
Kemoterapi (tiga seri) dilanjutkan radikal histerektomi dan pelvik limfadenektomi.
- d. Histerektomi ultraradikal, laterally extended parametrectomy (dalam penelitian)

## 7. Stadium III A dan IIIB

- a. Kemoradiasi (Rekomendasi A)
- b. Radiasi (Rekomendasi B)

## 8. Stadium IIIB dengan CKD

- a. Nefrostomi / hemodialisa bila diperlukan
- b. Kemoradiasi dengan regimen non cisplatin atau
- c. Radiasi

#### 9. Stadium IV A tanpa CKD

- a. Pada stadium IVA dengan fistula rekto-vaginal, direkomendasi terlebih dahulu dilakukan kolostomi, dilanjutkan:
- b. Kemoradiasi Paliatif, atau
- c. Radiasi Paliatif

#### 10. Stadium IV A dengan CKD, IVB

- a. Paliatif
- b. Bila tidak ada kontraindikasi, kemoterapi paliatif/radiasi paliatif dapat dipertimbangkan.

### 2.2.7.3 Dukungan Nutrisi

Individu yang terdiagnosis kanker serviks rentan mengalami malnutrisi dan cachexia kanker. Oleh karena itu, penting bagi mereka untuk menerima terapi nutrisi yang tepat. Hal ini dimulai dengan skrining gizi, dan jika skrining menunjukkan hasil abnormal yang menunjukkan adanya risiko malnutrisi, maka harus diikuti dengan diagnosis dan selanjutnya penatalaksanaan gizi umum dan khusus. Penatalaksanaan nutrisi secara umum mencakup beberapa aspek seperti menentukan jalur nutrisi yang tepat, pemberian obat, melakukan aktivitas fisik, dan melaksanakan terapi nutrisi operatif. Pasien dengan kanker serviks mungkin mengalami gangguan pencernaan, seperti diare, sembelit, atau mual dan muntah, akibat intervensi bedah dan/atau pengobatan dengan kemoterapi dan/atau radioterapi. Dalam keadaan seperti ini, dokter SpGK harus memberikan terapi nutrisi khusus, yang mencakup edukasi, intervensi nutrisi, dan pengobatan yang disesuaikan untuk mengatasi masalah dan keadaan nutrisi spesifik pasien (Tulaar et al., 2014).



Para penyintas kanker disarankan untuk menjaga berat badan optimal dan mengikuti pola makan bergizi yang kaya akan buah-buahan, sayuran, dan biji-bijian, serta membatasi asupan lemak, daging merah, dan alkohol. Mereka juga disarankan untuk melakukan latihan fisik secara teratur berdasarkan kemampuan mereka dan menghindari gaya hidup yang tidak banyak bergerak (Wahyuni dan Tulaar, 2014).

#### **2.2.7.4 Rehabilitasi Medik**

Rehabilitasi medis berupaya memaksimalkan pemulihan kemampuan fungsional dan aktivitas sehari-hari, sekaligus meningkatkan kualitas hidup pasien dengan cara yang aman dan efisien, berdasarkan kemampuan fungsionalnya saat ini. Rehabilitasi medis harus dimulai sedini mungkin sebelum terapi definitif, dan dapat dilakukan pada berbagai tahap penatalaksanaan penyakit, bergantung pada tujuan spesifik pengobatan rehabilitasi kanker: preventif, restoratif, suportif, atau paliatif (Tulaar *et al.*, 2014).

### **2.3. Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)**

Leukosit atau sel darah putih terdiri dari granulosit dan agranulosit yang berperan dalam proses imun dan inflamasi. Granulosit atau polimorfonuklear (PMN) terdiri dari neutrofil, eosinofil, dan basofil. Agranulosit terdiri dari limfosit dan monosit (Yoon *et al.*, 2020).

Neutrofil adalah leukosit paling banyak dalam sirkulasi. Dalam waktu kurang dari 7-10 jam neutrofil berada di sirkulasi sebelum bermigrasi dan berada di jaringan selama beberapa hari (Baratawidjaja dan Rengganis, 2014). Neutrofil merupakan salah satu sistem imun non spesifik seluler yang muncul pertama saat inflamasi akut dan infeksi terutama bakteri dan fungi (Abbas *et al.*, 2016).

Limfosit merupakan mediator sistem imun spesifik/adaptif yang bersirkulasi melalui organ limfoid dan jaringan limfoid. Limfosit pada orang dewasa yang sehat sebanyak  $0,5-1 \times 10^{12}$ . Limfosit terdiri dari berbagai jenis dengan morfologi yang mirip dan fungsi yang berbeda-beda. Limfosit B berespon dalam sistem imun spesifik humoral dengan memproduksi antibodi bentuk aktivasi sel. Limfosit B mengalami pematangan di dalam sumsum tulang. Limfosit T berespon dalam sistem imun spesifik seluler. Pematangan limfosit T terjadi di timus. Limfosit T terdiri dari limfosit T CD4+ atau sel T *helper* yang membantu sel B dalam produksi antibodi dan sel fagosit dalam menghancurkan mikroba yang telah dimakan dan limfosit T CD8+ atau sel T sitotoksik yang melisis sel yang mengandung mikroba (Abbas *et al.*, 2016).

Neutrofil cenderung berkumpul di darah tepi pasien kanker, terutama pada stadium lanjut, dan berperan dalam perkembangan kanker (Shaul dan Fredlender, 2019). Neutrofil berkontribusi terhadap pertumbuhan dan penyebaran sel kanker melalui aktivitas interleukin-8 (IL-8). Neutrofil bereaksi terhadap keberadaan IL-8 yang dilepaskan oleh sel kanker. Neutrofil akan berikatan dengan IL-8 kemudian adhesi pada sel endotel pembuluh darah dan menembus masuk pembuluh darah sampai ke area matriks ekstraseluler kanker. Neutrofil menuju ke sel kanker dengan menghasilkan enzim heparanase dan protease yang akan menghidrolisis dan mengubah area matriks ekstraseluler kanker. Neutrofil juga membentuk saluran antara tempat ekstraseluler dan jaringan tumor, sehingga meningkatkan migrasi sel kekebalan menuju sel kanker (Prasetyo *et al.*, 2015).

Respon neutrofil menyebabkan terjadinya sel kanker berpindah melalui matriks ekstraseluler menuju pembuluh darah dan daerah metastasis (Prasetyo *et al.*, 2015). Semua sel kanker mengekspresikan reseptor IL-8. Ekspresinya diatur oleh sitokin proinflamasi keganasan IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan TNF $\alpha$  (Juranah *et al.*, 2014).

Selain disekresikan oleh sel kanker, IL-8 juga diproduksi melalui aktivasi sel endotel pembuluh darah. Aktivasi sel endotel terjadi ketika pembuluh darah

terpapar stres oksidatif melalui cedera dan inflamasi. Sel endotel yang teraktivasi akan melepaskan sitokin inflamasi dan faktor pertumbuhan dan mengekspresikan molekul adhesi di permukaannya seperti p-selektin, e-selektin, dan ICAM-1 untuk memfasilitasi pergerakan, adhesi dan perpindahan neutrofil menuju tempat inflamasi (Snoderly *et al.*, 2019).

Tingginya Rasio neutrofil limfosit (RNL) disebabkan oleh respon inflamasi sistemik kronis terkait kanker, yang dapat menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil absolut dan penurunan jumlah limfosit absolut yang dipicu oleh sitokin dan kemokin yang bersirkulasi. Inflamasi yang dimediasi melalui berbagai sitokin berkontribusi dalam perkembangan dan metastasis kanker serviks. Mediator inflamasi ini adalah sel atau molekul terlarut dan difus yang diturunkan dari plasma yang bekerja secara lokal atau jauh melalui sirkulasi sistemik. Sitokin adalah sekelompok protein yang diproduksi oleh berbagai macam sel termasuk sel imun, sel endotel, sel stroma, dan sel kanker yang memediasi proses biologis seperti pertumbuhan, proliferasi dan mobilisasi sel (Losada *et al.*, 2018).

Sitokin merupakan komponen penting dari lingkungan inflamasi yang berperan mengatur respon imun non spesifik dan spesifik. Beberapa sitokin inflamasi yang berperan, yaitu interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-12 dan IL-33, *tumor necrosis factor alpha* (TNF-  $\alpha$ ), *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), dan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) (Deshmukh *et al.*, 2019).

Rasio limfosit neutrofil (RNL) adalah ukuran peradangan sistemik, dihitung dengan membagi jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit. Peradangan kronis yang berhubungan dengan kanker ditandai dengan peningkatan neutrofil (neutrofilia), biasanya disertai dengan penurunan respon imun yang diperantarai sel (limfositopenia) (Howard *et al.*, 2019).

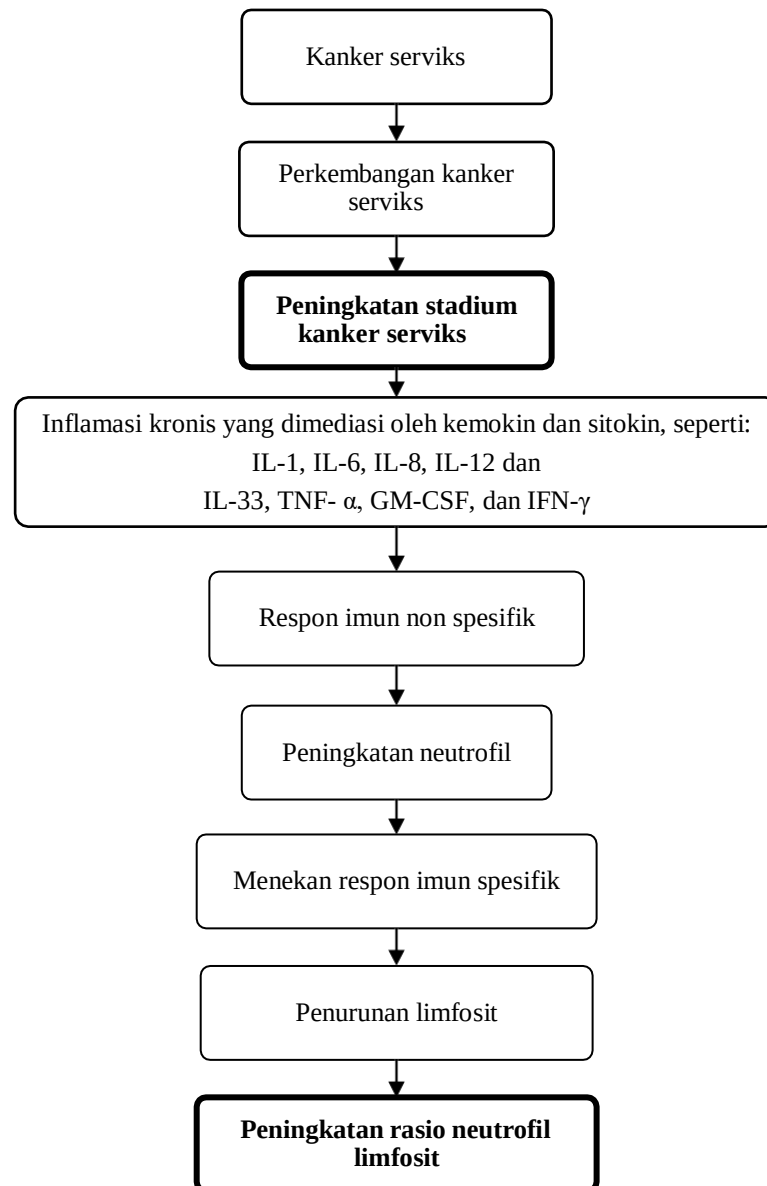
Neutrofil menghambat sistem imun dan mendorong perkembangan tumor dengan menekan aktivitas limfosit dan respon sel T (Ethier *et al.*, 2017). Adanya limfosit dalam tumor dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik

pada pasien kanker serviks sementara limfositopenia dikaitkan dengan penyakit yang semakin buruk (Faria *et al.*, 2016). Peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit akan menghambat produksi limfokin, yang bertanggung jawab untuk mengaktifkan sel-sel pembunuh. Akibatnya, peningkatan jumlah neutrofil relatif akan meningkatkan kemungkinan metastasis sel kanker (Prasetyo *et al.*, 2015).

Respon inflamasi yang berhubungan dengan kanker mendorong pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker, pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), penyebaran kanker serviks ke bagian tubuh lain (metastasis), menghambat respon imun yang ditargetkan, dan mengubah efektivitas kanker. kemoterapi. Reaksi peradangan yang intens dapat mengganggu respons imun adaptif, menyebabkan ketidakseimbangan sistem kekebalan dan mendorong pertumbuhan sel kanker ganas. Analisis darah tepi dapat memberikan gambaran mengenai adanya kondisi inflamasi pada tumor, seperti yang ditunjukkan oleh RNL (Chen *et al.*, 2015).

Rasio limfosit neutrofil merupakan biomarker inflamasi yang dapat dinilai dengan lebih mudah dan nyaman dibandingkan penanda lainnya (Chen *et al.*, 2015). Adanya rasio limfosit neutrofil yang tinggi berfungsi sebagai indikator memburuknya kondisi pasien kanker dan juga berperan sebagai faktor prediktif terhadap bentuk kanker lain, seperti kanker serviks (Shaul dan Fredlender, 2019).

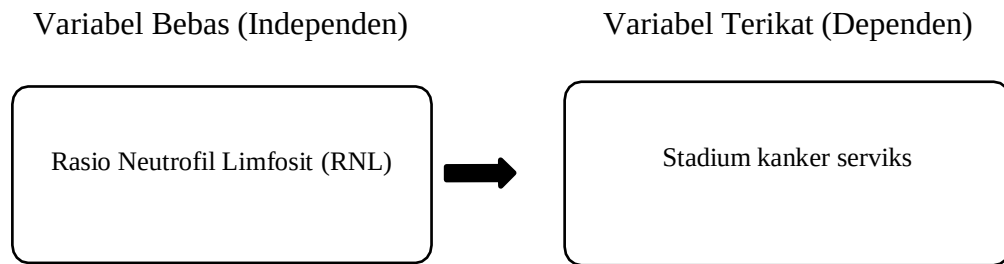
## 2.4. Kerangka Teori



Keterangan:  Variabel yang diteliti

**Gambar 2,** Kerangka Teori Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (Rnl) dengan Stadium Kanker Serviks (Chen et al., 2015; Deshmukh et al., 2019; Howard et al., 2019; Losada et al., 2018; Shaul dan Fredlender, 2019).

## 2.5. Kerangka Konsep



**Gambar 3,** Kerangka Konsep

## 2.6. Hipotesis

Mengingat rumusan masalah yang telah dijelaskan sebelumnya, maka hipotesis penelitian ini adalah:

$H_0$  : Tidak terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker serviks di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

$H_1$  : Terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker serviks di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif analitik dengan desain *cross-sectional* (belah lintang) melalui pendekatan retrospektif.

#### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di ruang rekam medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Pengambilan data dilaksanakan pada bulan Maret 2023 dan mengambil data di periode maret 2022 - maret 2023.

#### **3.3 Populasi dan Sampel**

##### **3.3.1 Populasi**

Populasi penelitian terdiri dari populasi sasaran dan populasi terjangkau. Penelitian ini difokuskan pada individu yang telah didiagnosis menderita kanker serviks di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek di Provinsi Lampung. Penelitian ini melibatkan individu yang didiagnosis menderita kanker serviks di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek di Provinsi Lampung.

##### **3.3.2 Sampel**

Teknik sampel yang digunakan dalam penyelidikan ini adalah sekuensial sampling. Penelitian ini menggunakan rumus pengujian hipotesis untuk dua kelompok tidak berpasangan, dengan jumlah

sampel minimal (Dahlan, 2016).

$$n = \left( \frac{Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

Keterangan:

n = besar sampel

$\alpha$  = kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5%

$Z\alpha$  = nilai standar  $\alpha$  5% yaitu ditetapkan sebesar 1,96

$\beta$  = kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 20%

$Z\beta$  = Nilai standar  $\beta$  20% yaitu ditetapkan sebesar 0,84

$P_2$  = proporsi kejadian menurut kepustakaan (RNL bermakna pada pasien terdiagnosis kanker serviks) yaitu sebesar 0,425 (Origoni *et al.*, 2022)

$$Q_2 = 1 - P_2 = 1 - 0,425 = 0,575$$

$P_1 - P_2$  = selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna (antara 0,1-0,5) ditetapkan sebesar 0,3

$$P_1 = P_2 + 0,3 = 0,425 + 0,3 = 0,725$$

$$Q_1 = 1 - P_1 = 1 - 0,725 = 0,275$$

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2} = \frac{0,725 + 0,425}{2} = 0,575$$

$$Q = 1 - P = 1 - 0,575 = 0,425$$

Dari kepustakaan diperoleh bahwa proporsi RNL yang bermakna pada kejadian kanker serviks adalah sebesar 42,5% (Origoni *et al.*, 2022). Tingkat kemaknaan yang digunakan sebesar 1,96 dan derajat kesalahan yang masih dapat diterima sebesar 0,1 (Dahlan, 2016).

$$\begin{aligned} n &= \left( \frac{Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2 \\ &= \left( \frac{1,96\sqrt{2 \times 0,575 \times 0,425} + 0,84\sqrt{0,725 \times 0,275 + 0,425 \times 0,575}}{0,725 - 0,425} \right)^2 \\ &= 41,38 \end{aligned}$$

Maka, minimal sampel yang diperlukan berjumlah 41 sampel.



### **3.4 Kriteria Penelitian**

#### **3.4.1 Kriteria Inklusi**

1. Pasien rawat inap dan rawat jalan RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang pertama kali terdiagnosis kanker serviks dan belum pernah menjalani kemoterapi
2. Pasien kanker serviks yang telah mendapat hasil stadium berdasarkan TNM.
3. Pasien dengan diagnosis kanker serviks yang menjalani pemeriksaan hitung jenis leukosit dengan hasil pemeriksaan laboratorium saat pertama kali pasien datang berobat ke RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

#### **3.4.2 Kriteria Eksklusi**

1. Data rekam medis tidak lengkap.
2. Pasien dengan penyakit kelainan hematologi seperti leukemia, limfoma, mieloma multipel.
3. Pasien dengan penyakit infeksi berdasarkan keterangan atau diagnosis tambahan pada rekam medis pasien.

### **3.5 Identifikasi Variabel**

#### **3.5.1 Variabel Bebas (Independent Variable)**

Variabel bebas dari penelitian ini adalah rasio neutrofil limosit (RNL).

#### **3.5.2 Variabel Terikat (*Dependent Variable*)**

Variabel terikat dari penelitian ini adalah stadium kanker servix.

### 3.6 Definisi Operasional Variabel

**Tabel 2** Definisi Operasional Variabel

| No. | Variabel                       | Definisi Operasional                                                                                                                      | Cara Ukur                                                                                                              | Hasil Ukur                                                                                                                                           | Skala               |
|-----|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1.  | Rasio neutrofil limfosit (RNL) | Rasio neutrophil limfosit merupakan hasil bagi dari jumlah neutrofil absolut dibagi jumlah limfosit absolut (Howard <i>et al.</i> , 2019) | Menghitung jumlah neutrofil absolut dibagi jumlah limfosit absolut                                                     | Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)                                                                                                                       | Numerik (rasio)     |
| 2.  | Stadium kanker serviks         | Klasifikasi stadium kanker serviks berdasarkan <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> (FIGO) 2019                   | <i>Expertise</i> hasil pemeriksaan histopatologi oleh dokter spesialis patologi anatomi yang terdapat pada rekam medis | Stadium<br>a. Lesi prakanker<br>b. Stadium I: IA1, IA2, IB1, IB2<br>c. Stadium II: IIA, IIB<br>d. Stadium III: IIIA, IIIB<br>e. Stadium IV: IVA, IVB | Kategorik (ordinal) |

### 3.7 Instrumen Penelitian

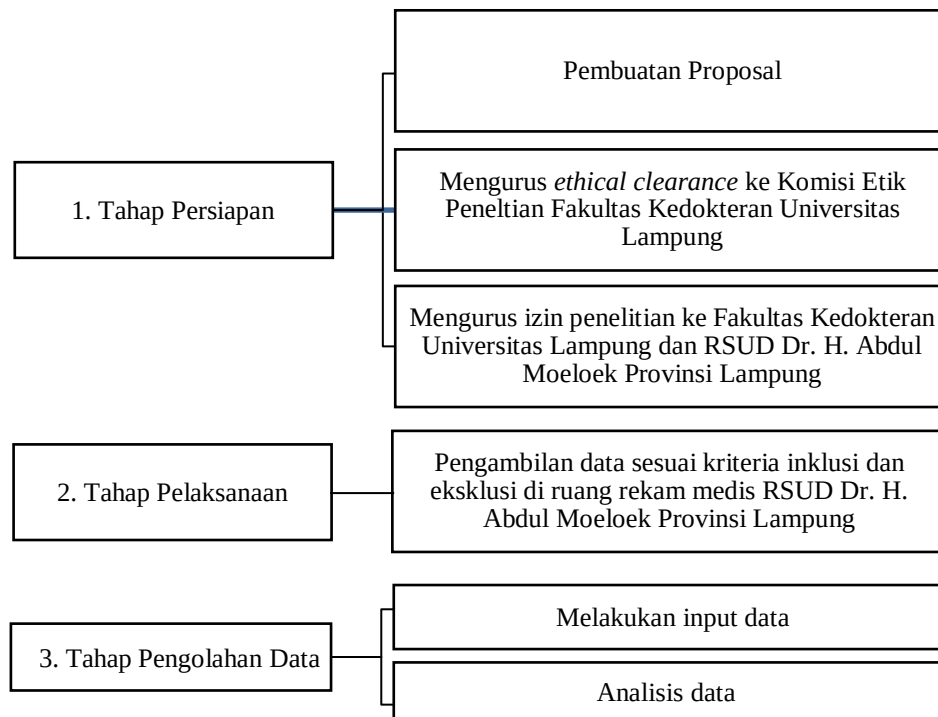
Data penelitian menggunakan data sekunder pada rekam medis pasien yang didiagnosis kanker serviks di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat tulis, rekam medis, dan lembar pencatatan data.

### 3.8 Prosedur Penelitian

1. Menyusun proposal penelitian dan melakukan seminar proposal.
2. Mengajukan *ethical clearance* ke Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Mengajukan izin penelitian ke Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
4. Melakukan pengambilan data sesuai kriteria inklusi dan eksklusi di ruang rekam medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
5. Melakukan pencatatan data hitung jenis leukosit dan stadium kanker serviks.

6. Memasukkan data ke komputer dan menganalisis data menggunakan program SPSS.

### 3.9 Alur Penelitian



**Gambar 4** Alur Penelitian

### 3.10 Pengolahan dan Analisis Data

#### 3.10.1 Pengolahan Data

Data yang dikumpulkan akan dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik. Metode pengolahan data yang memanfaatkan program komputer ini memiliki beberapa langkah yang berurutan secara khusus:

1. *Editing* Memeriksa kembali semua data pemeriksaan sudah lengkap, jelas, dan relevan.
2. *Coding* Mengubah atau menafsirkan data yang diperoleh selama penelitian menjadi simbol-simbol yang sesuai dengan kebutuhan analisis. Dalam penyelidikan ini, pengkodean digunakan dengan

cara berikut:

- a. Kode 1 untuk kelompok kanker serviks stadium 0 (CIN).
  - b. Kode 2 untuk kelompok kanker serviks stadium I (stadium IA1, IA2, IB1, IB2).
  - c. Kode 3 untuk kelompok kanker serviks stadium II (stadium IIA dan IIB).
  - d. Kode 4 untuk kelompok kanker serviks stadium III (stadium IIIA dan IIIB).
  - e. Kode 5 untuk kelompok kanker serviks stadium IV (stadium IVA dan IVB).
3. *Entry* Memasukkan data ke dalam komputer.
- a. *Verifikasi*  
Verifikasi data dari setiap sumber data untuk mengidentifikasi potensi kesalahan pengkodean dan contoh ketidaklengkapan.
  - b. *Output*  
Hasil analisis yang telah dilakukan di komputer.

### 3.10.2 Analisis Data

Data observasi dianalisis secara statistik menggunakan One Way Anova. Analisis statistik ini menggunakan perangkat lunak SPSS (Statistical Product and Service Solution), dan nilai p kurang dari 5%.

### 3.11 Etika Penelitian

Para peneliti berpendapat bahwa secara etis penting untuk melindungi responden dengan memperhatikan semua masalah secara hati-hati. Untuk menjamin kerahasiaan responden, peneliti memilih untuk menggunakan inisial responden daripada nama lengkapnya. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Persetujuan tersebut didokumentasikan dalam bentuk surat persetujuan etik dengan nomor 2623/UN26.18/PP.05.02.00/2023.

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Simpulan**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan rerata nilai RNL secara signifikan di antara stadium pasien kanker di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

#### **5.2. Saran**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, peneliti menyarankan agar:

1. Penelitian dilakukan dengan mengambil data pasien dengan rentang waktu yang lebih luas sehingga data yang terkumpul dan sesuai kriteria penelitian lebih banyak dan proporsi tiap stadium lebih seimbang.
2. Dokter penanggung jawab dapat mengawasi peningkatan rasio neutrofil limfosit pada pasien kanker serviks.
3. Peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian terkait rasio neutrofil limfosit dan stadium kanker serviks dengan jumlah sampel yang lebih besar.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. 2016. *Imunologi dasar abbas: Fungsi dan kelainan sistem imun*. Edisi ke-5. Indonesia: Elsevier. hal. 217-30.
- Andrijono, Purwoto G, Sekarutami SM, Handjari DR, Primariadewi, Nuhonni SA, *et al.* 2018. *Panduan Praktis Klinis Kanker Serviks Indonesia*. Edisi I. Jakarta: Onkologi Terpadu Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo.
- American Cancer Society. 2019. *Cervical Cancer Facts dan Figures 2019-2020*. Atlanta: American Cancer Society Inc.
- Bhatla N, Berek JS, Fredes MC, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, *et al.* 2019. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 1–7.
- Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. 2021. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 155(Suppl. 1): 28–44
- Baratawidjaja KG, Rengganis I. 2014. *Imunologi Dasar*. Edisi XI. Jakarta: Badan Penerbit FKUI. hal. 95-134.
- Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, *et al.* 2015. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio*.5(1):502–7.
- Dahlan MS. 2016. *Besar sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan*. Edisi ke-4. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Deshmukh SK, Srivastava SK, Poosarla T, Dyess DL, Holliday NP, Singh AP, *et al.* 2019. Inflammation, immunosuppressive microenvironment and breast cancer: opportunities for cancer prevention and therapy. *Annals of Translational Medicine*.7(20):539–52.
- Ethier J, Desautels D, Templeton A, Shah P, Amir E. 2020. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research*.19(2):1–13.

- Fachir SNI, Yuseran H, Hendriyono FX. 2019. Perbedaan ratio neutrofil limfosit pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa dan tipe adenokarsinoma. *Homeostasis*, 5(2), 357-62.
- Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas R, *et al.* 2016. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. *Ecancer Medical Science*.10:702–13.
- Fitriana N.A, Ambarini T.K. 2012. Kualitas Hidup pada Penderita Kanker Serviks yang Menjalani Pengobatan Radioterapi. *Jurnal Psikologi Klinis dan Kesehatan Mental*, 1(02), 123-29.
- Friebel-Klingner, Luckett R, Bazzett-Matabele L, Ralefala TB, Monare B, *et al.* 2021. Clinical and sociodemographic factors associated with late stage cervical cancer diagnosis in Botswana. *BMC Womens Health*. 21(1):267.
- Globocan. 2020. Cancer today. International Agency for Research on Cancer. Diakses pada 31 Desember 2021. Tersedia di: [bit.ly/3qtjOfP](https://bit.ly/3qtjOfP).
- Howard R, Kanetsky PA, Egan, KM. 2019. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Scientific Reports*.9(1):1–10.
- Imelda F, Santosa H. 2020. Deteksi Dini Kanker Serviks pada Wanita. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Jeong MH, Kim H, Kim TH, Kim MH, Kim BJ, Ryu SY. 2019. Prognostic significance of pretreatment lymphocyte percentage and age at diagnosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with definite radiotherapy. *Obstet Gynecol Sci*. 62(1):35-45.
- Jonska-Gmyrek J, Gmyrek L, Zolciak-Siwinska A, Kowalska M, Fuksiewicz M, Kotowicz B. 2018. Pretreatment neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios as predictive factors for the survival of cervical adenocarcinoma patients. *Cancer Manag Res*. 10:6029-6038.
- Juranah, Widaningsih Y, Hamdani W, Pakasi RDN, Bahrin U. 2014. kadar interleukin-8 kanker payudara. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*.20(3):205-9.
- Kemenkes RI. 2015. Situasi Penyakit Kanker. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Larosa DF, Orange JS. 2008. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 121(2 Suppl):S364-9.

- Liang C, Xu Z, Shen X, Wu K. 2022. Correlation between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Pretreatment Magnetic Resonance Imaging and Their Predictive Significance in Cervical Carcinoma Patients Referred for Radiotherapy. *J Oncol*. 2022.
- Liang J, Shang Y. 2013. Estrogen and cancer. *Annual Review of Physiology*. 75(1):225–40.
- Losada B, Guerra J, Malon D, Jara C, Rodriguez L, Del Barco S. 2018. Pretreatment neutrophil/ lymphocyte, platelet/ lymphocyte, lymphocyte/ monocyte, and neutrophil/ monocyte ratios and outcome in elderly breast cancer patients. *Clinical And Translational Oncology*.
- Manoralisa J, Hariadi, Hendriyono F. 2019. Gambaran Jumlah Leukosit Pada Pasien Kanker Serviks yang menerima Kemoterapi. *Homeostasis*, 3(1), 29–36.
- Nuhonni S, Indriani. 2014. Panduan Pelayanan Klinis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi: Disabilitas pada Kanker. Jakarta: Perdosri,
- Ojha N, Jha M, Shrestha E, Dangal G. 2021. Late Stage Cervical Cancer among Confirmed Cervical Cancer Cases in a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 59(239):630-634.
- Origoni, M., Cantatore, F., Candotti, G., dan Candiani, M. 2022. Prognostic Significance of Neutrophil/Lymphocytes Ratio (NLR) in Predicting Recurrence of Cervical Dysplasia. *BioMed research international*, 2022, 1149789. <https://doi.org/10.1155/2022/1149789>.
- Prasetyo YE, Bahrin U, Pakasi RDN. 2015. Angka banding neutrofil/limfosit di karsinoma payudara. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 21(2):125-9.
- Shaul ME, Fridlender ZG. 2019. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 16(10):601–20.
- Snoderly HT, Boone BA, Bennewitz MF. 2019. Neutrophil extracellular traps in breast cancer and beyond: Current perspectives on NET stimuli, thrombosis and metastasis, and clinical utility for diagnosis and treatment. *Breast Cancer Research*. 21(145):1–13.
- Szewczyk G, Maciejewski TM, Szukiewicz D. 2019. Current progress in the inflammatory background of angiogenesis in gynecological cancers. *Inflamm Res*. 68(4):247-260.
- Tahir N, Zahra F. 2023. Neutrophilia. Finlandia: StatPearls Publishing.



- Tigner A, Ibrahim SA, Murray IV. Histology, White Blood Cell. 2022. Finlandia: StatPearls Publishing.
- Tulaar A, Wahyuni L, Nuhonni S. 2014. Pedoman Pelayanan Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi pada Disabilitas. Jakarta: Pedosri.
- Uribe-Querol E, Rosales C. 2015. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin. *Journal of Immunology Research*. 1-21.
- Wang YY, Bai ZL, He JL, Yang Y, Zhao R, Hai P, *et al.* 2016. Prognostic Value of Neutrophil-Related Factors in Locally Advanced Cervical Squamous Cell Carcinoma Patients Treated with Cisplatin-Based Concurrent Chemoradiotherapy. *Dis Markers*. 1-9.
- Wahyuni L, Tulaar A. 2014. Pedoman Standar Pengelolaan Disabilitas Berdasarkan Kewenangan Pemberi Pelayanan Kesehatan. Jakarta: Pedosri.
- Wu L, Saxena S, Singh RK. 2020. Neutrophils in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 1224:1-20.
- Xiong S, Dong L, Cheng L. 2021. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *J Hematol Oncol*. 14(1):173.
- Yayasan Kanker Indonesia, 2014. Kesadaran untuk Deteksi Dini Kanker Serviks Masih Rendah. [www.yayasankankerindonesia.org](http://www.yayasankankerindonesia.org). Diakses 12 Agustus 2017.
- Yoon CI, Park S, Cha YJ, Lee HS, Bae SJ, Ca C, *et al.* 2020. Associations between absolute neutrophil count and lymphocyte-predominant breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 50:141–48.
- Zahorec R. 2021. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 122(7):474-88.
- Zhao J, Huang W, Wu Y, Luo Y, Wu B, Cheng J, *et al.* 2020. Prognostic role of pretreatment blood lymphocyte count in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 20:15.
- Zou P, Yang E, Li Z. 2020. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent predictor for survival outcomes in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 10(1):21917.