

SKRISPI

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI IMUNOHISTOKIMIA
MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX CLASS I DENGAN
KEJADIAN KANKER SERVIKS**



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:

**ANNISSA AMBARAVISTA NASUTION
(1908260192)**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2023**

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI IMUNOHISTOKIMIA
MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX CLASS I DENGAN
KEJADIAN KANKER SERVIKS**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
kelulusan Sarjana Kedokteran**



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:
ANNISSA AMBARAVISTA NASUTION
(1908260192)

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2023**

HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

UMSU Terakreditasi A Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 89/SK/BAN-PT/Akred/PT/III/2019
Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488
<http://fk.umsu.ac.id> fk@umsu.ac.id [umsu](#) [umsu](#) [umsu](#) [umsu](#)



LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : Annisa Ambaravista Nasution
NPM : 1908260192
Prodi / Bagian : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Hubungan Jumlah Neutrofil dan Limfosit dengan
Grading Histopatologi Kanker Serviks

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan, 29 Desember 2022

Pembimbing

Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA), Sp.PA
NIDN:0115077401

UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

HALAMAN PERNYATAAN ORISINIL

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Annissa Ambaravista Nasution

NPM : 1908260192

Judul Skripsi : **Hubungan antara Ekspresi *Imunohistokimia Major Histocompatibility Complex Class I* dengan Kejadian Kanker Serviks.**

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yang menyatakan,



(Annissa Ambaravista Nasution)

HALAMAN PENGESAHAN



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

UMSU Terakreditasi A Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 69/SK/BAN-PT/Akred/PT/III/2019
Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488
<http://fk.umsu.ac.id> fk@umsu.ac.id [umsu](#) [umsu](#) [umsu](#) [umsu](#)



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Annissa Ambaravista Nasution
NPM : 1908260192
Judul : Hubungan antara Ekspresi Imunohistokimia Major Histocompatibility Complex Class I dengan Kejadian Kanker Serviks

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI
Pembimbing,

(Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA), Sp.PA)
NIDN: 0115077401

Penguji 1

dr. Zulham Yamamoto, PhD

Penguji 2

dr. Rini Syahrani Harahap, M. Ked(PA), Sp. PA



Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Saiful Masbaga Siregar, Sp.THT-KL(K)) (dr. Desi Isnayanti M.Pd.Ked)
NIDN: 0106098201

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : Sabtu, 14 Januari 2023

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Puji dan syukur saya ucapkan ke hadirat Allah *Subhanahu Wata'ala* atas segala limpahan nikmat dan karunia-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Saya sepenuhnya menyadari bahwa tanpa adanya dukungan, bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Teristimewa kedua orang tua saya tersayang, Ayahanda Muhammad Syahrul Nasution dan Ibunda Kartina Santi Harahap, sebagai pemberi motivasi dan dukungan berupa doa serta memberikan semangat tanpa hentinya dalam melakukan studi dan menulis tugas akhir ini di UMSU.
2. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA), Sp.PA yang selalu sedia menyediakan waktu dan tenaga untuk berdiskusi dan membimbing dalam melaksanakan penelitian ini. Beliau selalu menyediakan alat dalam penelitian dan juga memberi informasi-informasi yang tidak diketahui oleh penulis. Semoga ilmu yang diberikan selalu menjadi yang bermanfaat ke depannya.
4. dr. Zulham Yamamoto, PhD selaku dosen penguji 1 yang telah memberikan saran dan arahan dalam penyusunan skripsi ini.
5. dr. Rini Syahrani Harahap, M.Ked(PA), Sp.PA selaku dosen penguji 2 yang telah memberikan saran dan arahan dalam penyusunan skripsi ini.
6. dr. Pinta Pudiyanti Siregar, M.Sc, Ph.D yang telah meluangkan waktu untuk diskusi dan memberikan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. dr. Sanggam Bangun Hutagalung, Sp.PA yang telah membantu dalam administrasi rumah sakit.

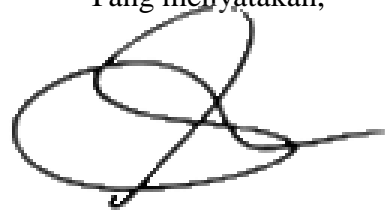
8. Tempat penelitian saya, yaitu Rumah Sakit Umum Vina Estetica Medan dan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. R. M. Djoelham yang sudah memberikan izin kepada saya untuk dapat meneliti.
9. Diri saya sendiri, yang telah mampu kooperatif dalam mengerjakan tugas akhir ini. Terimakasih karena selalu berpikir positif ketika keadaan sempit tidak berpihak, dan selalu berusaha mempercayai diri sendiri, hingga akhirnya diri saya mampu membuktikan bahwa saya bisa mengandalkan diri sendiri.
10. Saudara saya Bryantdary Arrafif Nasution yang telah menjadi tempat bagi penulis untuk melepas penat walaupun menambah rasa rindu.
11. Teman-teman "kaum healing" Melvin, Raihana, Gathan, dan Rizka yang telah menyemangati saya dan memberikan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Teman-teman penelitian kelompok "skripsi ciayo", Qurratu dan Reyhan, yang menemani pengolahan data, memberikan saran, dan memperbaiki penulisan untuk penelitian ini.
13. Teman-teman Yutaka, Shelin, Hani, Miracle, Fatih, Alwi, Pohan, dan Hanif, dalam memberikan dukungan kepada penulis dan juga konsumsi yang diberikan di masa pandemic ini.
14. Teman-teman mahasiswa angkatan 2019 Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang menjadi tempat berdiskusi, berbagi, belajar, dan bermain selama masa kuliah di program studi.
15. Keluarga, sahabat, teman, dan pihak-pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung sejak awal masa perkuliahan hingga terselesaikannya laporan tugas akhir ini.

Dalam penulisan tugas akhir ini, penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dan kesalahan. Oleh karena itu, penulis menerima segala bentuk kritik maupun saran untuk perbaikan di masa yang akan datang.

Akhir kata, saya berharap Allah *Subhanahu Wata'ala* berkenan membalas kebaikan semua pihak yang telah membantu saya. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal tail extending to the right.

(Annissa Ambaravista Nasution)

HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Annissa Ambaravista Nasution

NPM : 1908260192

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul: **Hubungan antara Ekspresi *Imunohistokimia Major Histocompatibility Complex Class I* dengan Kejadian Kanker Serviks** beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal :

Yang menyatakan,



(Annissa Ambaravista Nasution)

ABSTRAK

Latar Belakang: *Human Papillomavirus* (HPV) adalah agen penyebab kanker serviks. Virus ini dapat menghindari *checkpoint inhibitor* pada sistem imun. Mekanisme ini memengaruhi kerja dari *cellular tumor suppressor products* seperti p53, pRb, PD-1/PD-L1 serta CTLA-4 *immune checkpoints*. PD-1 aktif apabila dijumpai ekspresi MHC-I yang berfungsi sebagai presentasi antigen dan pengenalan imun adaptif serta memainkan peran penting dalam membentuk reaksi kekebalan individu terhadap keganasan. Banyak kasus kanker serviks tidak merespon terapi *immune checkpoint inhibitor* seperti blokade PD-1/PD-L1 dan obat kemoterapi. Apakah dan bagaimana kemoterapi dapat meningkatkan pengenalan sel kanker yang bergantung pada MHC-I tidak sepenuhnya jelas. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan melakukan pemeriksaan imunohistokimia MHC-I pada blok jaringan yang telah didiagnosis secara histopatologis sebagai kanker serviks. Pemeriksaan imunohistokimia dengan penilaian Allred score. Hasil dianalisis menggunakan uji Fisher exact. **Hasil:** Hasil menunjukkan bahwa dari 26 slide yang dikumpulkan ditemukan 14 kasus tipe karsinoma sel skuamosa (KSS) (53,8%) dan 12 kasus tipe adenokarsinoma (46,2%). Allred score mendapati penurunan ekspresi MHC-I pada 5 kasus KSS (19,2%) dan 11 kasus adenokarsinoma (42,4%). Ekspresi MHC-I terlihat baik pada 9 kasus KSS (34,6%) dan 1 kasus adenokarsinoma (3,8%). Uji Fisher exact menunjukkan $p < 0,05$. **Kesimpulan:** imunoekspresi MHC-I menurun pada histopatologi kanker serviks.

Kata kunci: Histopatologi, Imunoekspresi, Kanker Serviks, *Major Histocompatibility Complex Class I*

ABSTRACT

Background: Human Papillomavirus (HPV) is the causative agent of cervical cancer. This virus can avoid checkpoint inhibitors on the immune system. This mechanism will affect the action of cellular tumor suppressor products such as p53, pRb, PD-1/PD-L1, and CTLA-4 immune checkpoints. PD-1 is active if there is MHC-I expression which functions as antigen presentation, recognition of adaptive immunity, and plays an important role from individual immune reactions to malignancy formation. Many cervical cancer cases do not respond to immune checkpoint inhibitor therapy such as PD-1/PD-L1 blockade and chemotherapy drugs. However, whether and how chemotherapy can enhance MHC-I-dependent cancer cell recognition is not completely clear. **Methods:** This is an analytical observational study using an immunohistochemical examination of MHC-I on tissue blocks that previously diagnosed histopathologically as cervical cancer. Immunohistochemical examination with the assessment of the Allred score. The results were analyzed using the Fisher exact test. **Results:** From the 26 slides collected, 14 cases of SCC (53.8%) and 12 cases adenocarcinoma (46.2%). Allred score revealed a decrease in MHC-I expression in 5 cases of SCC (19.2%) and 11 cases of adenocarcinoma (42.4%). MHC-I expressed in 9 cases SCC (34.6%) and 1 case adenocarcinoma (3.8%). Fisher exact test results obtained $p = 0.005$. **Conclusion:** MHC-I immunoexpression decrease in cervical cancer histopathology.

Keywords: Histopathology, Immunoexpression, Cervical Cancer, Major Histocompatibility Complex Class I,

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINIL	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI.....	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan umum	3
1.3.2. Tujuan khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
1.4.1. Bidang penelitian	3
1.4.2. Bagi pendidikan	4
1.4.3. Bagi peneliti	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Serviks Uteri.....	5
2.1.1 Anatomi serviks uteri	5
2.1.2. Histologi serviks uteri	7

2.2. Kanker Serviks	8
2.2.1. Epidemiologi kanker serviks.....	9
2.2.2. Faktor risiko kanker serviks	9
2.2.3. Etiologi kanker serviks.....	10
2.2.4. Patofisiologi kanker serviks	11
2.2.5 MHC-I pathway	11
2.2.6. Diagnosis kanker serviks.....	13
2.2.7. Stadium kanker serviks	15
2.2.8. Gambaran patologi kanker serviks.....	18
2.3. Patogenesis <i>Human Papillomavirus</i>	20
2.3.1. Pathway 1: HPV menginvasi sel	20
2.3.2. <i>Pathway 2</i> : peran onkogen <i>E1</i> dan <i>E2</i> HPV pada proses replikasi.....	21
2.3.3. <i>Pathway 3</i> : peran onkogen <i>E4</i> dan <i>E5</i> HPV pada proses reproduksi	22
2.3.4. <i>Pathway 4</i> : peran onkogen <i>E6</i> dan <i>E7</i> HPV pada kelangsungan hidup sel epitelial.....	23
2.3.5. <i>Pathway 5</i> : peran onkogen <i>E6</i> dan <i>E7</i> HPV pada proliferasi sel epitelial	24
2.4. Resistensi <i>Major Histocompatibility Complex Class I</i> dalam <i>Checkpoint Inhibition</i> untuk Perkembangan Kanker Serviks	25
2.5. Kerangka Teori.....	27
2.6. Kerangka Konsep	28
2.7. Hipotesis.....	28
BAB 3 METODE PENELITIAN	29
3.1. Definisi Operasional.....	29
3.2. Jenis dan Rancangan Penelitian	30
3.3. Tempat dan Waktu Penelitian	30
3.4. Populasi dan Sampel Penelitian	30

3.4.1. Populasi penelitian	30
3.4.2. Sampel penelitian	30
3.4.3 Besar sampel	30
3.5. Metode Pengumpulan Data	31
3.6. Metode Analisis Data	32
3.6.1. Pengolahan data	32
3.6.2. Analisis data	33
3.7. Alur Penelitian	34
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1. Hasil Penelitian	35
4.1.1. Analisis univariat	35
4.1.2. Analisis bivariat	36
4.2. Pembahasan.....	37
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	40
5.1. Kesimpulan	40
5.2. Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN.....	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi serviks.....	5
Gambar 2.2 Serviks Uteri.....	6
Gambar 2.3 Suplai arteri serviks.....	7
Gambar 2.4 Histologi serviks.....	8
Gambar 2.5 Zona Transformasi	8
Gambar 2.6 Patofisiologi kanker serviks	11
Gambar 2.7 Mikroskopik karsinoma sel skuamosa non-keratin.....	18
Gambar 2.8 Mikroskop adenokarsinoma	19
Gambar 2.9 Mikroskopis karsinoma sel adenoskuamosa	20
Gambar 2.10 <i>Pathway</i> 1: HPV masuk sel.....	21
Gambar 2.11 <i>Pathway</i> 2: replikasi HPV <i>E1</i> dan <i>E2</i>	22
Gambar 2.12 <i>Pathway</i> 3: reproduksi HPV <i>E4</i> dan <i>E5</i>	23
Gambar 2.13 <i>Pathway</i> 4: keberlangsungan sel epithelial akibat HPV <i>E6</i> dan <i>E7</i> 24	
Gambar 2.14 <i>Pathway</i> 5: poliferasi sel epithelial akibat <i>E6</i> dan <i>E7</i>	25

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Stadium <i>FIGO</i> kanker serviks uteri (2018).....	16
Tabel 4.1 Distribusi pasien berdasarkan histopatologi kanker serviks	35
Tabel 4.2. Distribusi pasien berdasarkan ekspresi MHC-I	36
Tabel 4.3. Uji chi-square Fisher Exact.....	36

DAFTAR SINGKATAN

ATP6V0C	: <i>ATPase H⁺ Transporting V0 Subunit c</i>
AW	: <i>Acetowhite</i>
β 2M	: <i>β2-Mikroglobulin</i>
CDH	: <i>Cadherin</i>
CKC	: <i>Cold Knife Conisation</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
CTL	: <i>Cytotoxic T Cell</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EBRT	: <i>External Beam Radiation Therapy</i>
<i>ERAP1</i>	: <i>Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1</i>
FIGO	: <i>International Federation of Gynecology and Obstetric</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigens</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
hrHPV	: <i>High Risk Human Papilloma Virus</i>
HSIL	: <i>High Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IPO5	: <i>Importin 5</i>
LEEP	: <i>Loop Electrosurgical Excision Procedure</i>
LVSI	: <i>Lymphovascular Space Invasion</i>
MHC-I	: <i>Major Histocompatibility Complex Class I</i>
N/C	: <i>Ratio Nucleus Cytoplasm</i>
<i>ncRNA</i>	: <i>noncoding Ribonucleic Acid</i>
<i>NF-κB</i>	: <i>Nuclear Clear Factor Kappa B</i>
NIS	: <i>Neoplasia Intraepithelial skuamosa</i>
<i>NLRC5</i>	: <i>NOD-like receptor family CARD domain 5</i>
OS	: <i>Observed Squamous</i>
OUI	: <i>Ostium Uteri Internum</i>

PD-1	: <i>Programmed Cell Death 1</i>
PD-L1	: <i>Programmed Death Ligand 1</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
pRb	: Protein Retinoblastoma
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
RSUVE	: Rumah Sakit Umum Vina Estetica Medan
SCJ	: <i>Squamocolumnaar Junction</i>
T CD8	: <i>T cluster of differentiation 8</i>
<i>TNF</i>	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNP01	: Transportin-1
TOP1	: Topoisomerase 1
Tzone	: <i>Transzormation zone</i>
<i>VEGF</i>	: <i>Vascular Endothelial Growth Factors</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker serviks menempati peringkat keempat sebagai penyebab utama kematian yang paling umum pada wanita secara global. Perkiraan sebanyak 570.000 wanita didiagnosis terkena kanker serviks dan sekitar 311.000 kasus kematian yang diakibatkan penyakit tersebut pada tahun 2018.¹ GLOBOCAN 2020 melaporkan sebanyak 36.633 kasus wanita terdiagnosis kanker serviks. Data ini menempatkan kanker serviks sebagai kanker kedua terbanyak di Indonesia dan kanker ketiga terbanyak penyebab kematian di Indonesia.² Walaupun faktor risiko seperti merokok, peningkatan paritas, dan infeksi HIV dapat meningkatkan risiko terkena kanker serviks, diketahui 99,7% spesimen kanker serviks terpapar *DNA Human Papillomavirus* (HPV), khususnya HPV16 atau HPV18.³⁻⁵ Namun, pada tahun 2009, Zur Hausen menyatakan bahwa terdapat 5% hasil biopsi kanker serviks yang tidak mengandung genom HPV. Sebuah *metaanalysis* yang melibatkan 40.679 wanita terdiagnosis kanker serviks melaporkan bahwa 10,6% kasus adalah HPV-negatif.⁶

Pada tahun 2020, WHO memperbarui klasifikasi tumor genital wanita (edisi ke-5) dan mengakui bahwa sebagian kanker serviks tidak terkait dengan infeksi HPV, terutama adenokarsinoma. Berdasarkan pernyataan ini, *Tumor Editorial Board* membagi lesi skuamosa serviks menjadi HPV-*independent tumors* dan HPV-*associated tumors*.⁷

Human Papillomavirus merupakan salah satu virus *double-stranded DNA*, tidak berselubung, *epitheliotropic*, yang menginfeksi epitel mukosa dan kulit pada berbagai vertebrata tingkat tinggi dengan cara spesifik dan menginduksi proliferasi sel.⁸ Hampir 200 jenis HPV telah diidentifikasi dengan lebih dari 40 jenis darinya yang berkolonisasi di saluran genital. Meskipun pajanan terhadap HPV lazim, kebanyakan wanita yang terinfeksi HPV tidak mengalami infeksi persisten. Infeksi persisten terjadi jika tubuh tidak mampu untuk membersihkan patogen setelah infeksi awal. Umumnya, tumor dapat dikenali oleh sistem kekebalan dan dapat diserang atau dicegah melalui proses *immunosurveillance*.⁹

Sebagian besar infeksi HPV serviks dihilangkan oleh sistem kekebalan inang dalam jangka waktu 1-2 tahun dan hanya menimbulkan infeksi tanpa gejala. Namun, sebagian kecil infeksi HPV dapat berubah menjadi persisten. Risiko kemampuan tubuh dalam *immunosurveillance* semakin menurun serta perkembangan neoplasia intraepitelial serviks (NIS) dan kanker serviks semakin meningkat.^{10,11}

Terlepas dari efektivitas sistem kekebalan, HPV memperoleh metode untuk menghindari pertahanan anti-virus, yaitu respons *Cytotoxic T Lymphocyte (CTL)* adaptif. Protein virus akan menghalangi presentasi *Major Histocompatibility Complex Class I (MHC-I)* sehingga memicu internalisasi dan/atau degradasi MHC-I. Secara kolektif, strategi ini dapat menyebabkan mekanisme resistensi imunoterapi dan dapat menurunkan keoptimalan pemilihan kandidat imunoterapi.^{11,12} Hilangnya ekspresi MHC-I dihubungkan dengan lebih dari 1/3 kasus kanker serviks terkait HPV secara klonal atau total.¹²

Ekspresi MHC-I berfungsi sebagai presentasi antigen dan pengenalan imun adaptif agar *Programmed Cell Death 1 (PD-1)* dapat digunakan. Pada tubuh, PD-1 dapat digunakan jika berikatan terlebih dahulu dengan *Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)*. PD-1/PD-L1 merupakan produk penekan tumor yang memengaruhi kerja dari *checkpoint inhibitor* dalam meredam respons imun. Penurunan regulasi atau kehilangan presentasi antigen MHC-I dapat menyebabkan tubuh kekurangan stimulasi *T CD8* atau bahkan kanker tidak terlihat oleh *T CD8*.^{12,13} Ini menunjukkan bahwa kemanjuran *checkpoint inhibition* yang menargetkan sumbu PD-1/PD-L1 mungkin terbatas pada subset kanker serviks terkait dengan hilangnya ekspresi MHC-I.

Hingga saat ini, kanker serviks diobati dengan pembedahan, kemoterapi atau radioterapi tergantung pada stadium tumor dan ukuran tumornya. Meskipun terdapat vaksin HPV 2-, 4-, 9-valent, yang terbukti mencegah kanker serviks, tetapi vaksin ini tidak dapat memberikan efek perlindungan pada semua individu.¹⁴ Maka dari itu, diperlukan pengembangan pengobatan baru yang dapat menghambat invasi dan juga migrasi serta meningkatkan persentase kelangsungan hidup pengidap kanker serviks dengan memanfaatkan jalur imunoterapi MHC-I.

Bahkan, MHC-I yang utuh dapat menjadi biomarker yang berharga untuk respon potensial pada pasien. Dari literatur yang didapatkan di Indonesia belum ada yang meneliti tentang MHC-I pada kanker serviks tetapi lebih banyak tertuju pada kanker prostat dan payudara. Apabila penelitian ini terbukti maka prognosis, stadium klinis, dan terapi dapat diprediksi lebih lanjut dan pemilihan terapi untuk pasien kanker serviks menjadi tepat guna menggantikan kemoterapi konvensional yang memiliki tingkat keberhasilan yang rendah.

1.2. Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu: adakah hubungan antara ekspresi imunohistokimia *Major Histocompatibility Complex Class I* dengan kejadian kanker serviks?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Tujuan umum penelitian ini adalah menjelaskan adanya hubungan antara ekspresi imunohistokimia *Major Histocompatibility Complex Class I* dengan kejadian kanker serviks.

1.3.2. Tujuan khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Menganalisis ekspresi MHC-I pada kanker serviks.
2. Menganalisis penurunan ekspresi MHC-I dengan kejadian kanker serviks.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bidang penelitian

1. Penelitian ini merupakan penelitian awal dalam hal penentuan penurunan/hilangnya ekspresi MHC-I pada kanker serviks di Indonesia.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat dipakai sebagai data dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara ekspresi imunohistokimia MHC-I dengan kejadian kanker serviks.
3. Hasil penelitian diharapkan dapat menyediakan data bagi peneliti lain yang ingin meneliti di bidang yang sama.

1.4.2. Bagi pendidikan

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi sumber informasi yang dapat dimanfaatkan untuk mengembangkan ilmu pengetahuan yang dapat berkaitan dengan hubungan antara ekspresi imunohistokimia MHC-I dengan kejadian kanker serviks.

1.4.3. Bagi peneliti

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan pengalaman yang berharga bagi peneliti dalam memperluas wawasan dan pengetahuan serta dapat mengaplikasikannya dalam keterampilan untuk melakukan pemeriksaan laboratorium.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Serviks Uteri

2.1.1 Anatomi serviks uteri

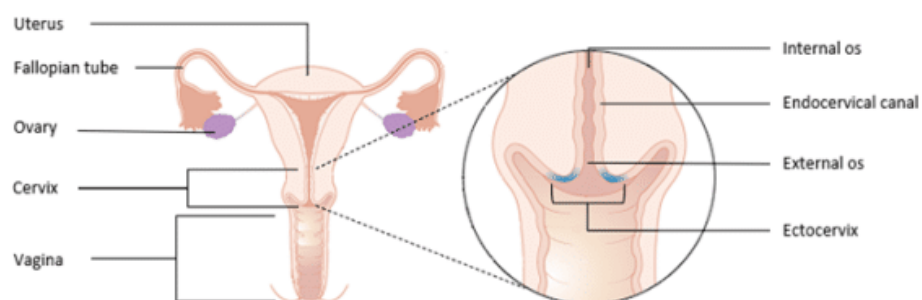
Uterus (rahim) merupakan organ reproduksi wanita yang bertanggung jawab atas beberapa fungsi implantasi, tumbuh kembang janin, menstruasi dan persalinan. Uterus terlihat berbentuk pir yang terletak diantara *rectum* dan *vesica urinaria* pada rongga pelvis. Uterus memiliki struktur organ yaitu serviks uteri, corpus uteri, dan fundus uteri. Vagina dan corpus uteri wanita dihubungkan oleh serviks uteri yang merupakan bagian distal dari uterus. Serviks berada setentang dengan bagian atas dari plika vesico-uterina dan namanya mengisyaratkan bagian leher atau bagian seperti leher.¹⁵ Ukurannya berkisar antara 2-3 cm dan berakhir di istmus atau segmen bawah uterus paling proksimal. Pada bagian paling akhir dari serviks, terdapat struktur menonjol seperti kubah ke dalam vagina dan forniks yang lalu bergabung pada bagian dinding vagina di sekitar tepi serviks. Serviks terdiri dari ektoserviks dan kanal endoserviks/kanalis servikalis.¹⁶

1. Bagian ektoserviks

Terdapat bagian menonjol yang berada didalam vagina. Bagian awal yang terbuka pada serviks uteri disebut dengan ostium uteri eksternum.

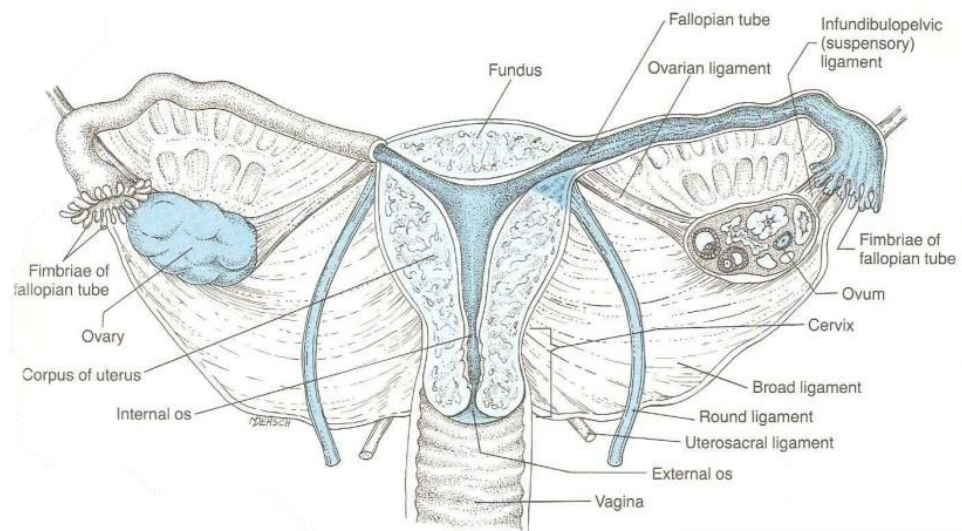
2. Bagian endoserviks/kanal endoserviks

Merupakan bagian yang paling proksimal dari serviks. Kanal endoserviks disebut juga kanalis servikalis. Bagian terbuka yang didahului dengan bagian yang menyempit pada bagian ujung dalam kanalis servikalis disebut ostium uteri internum (OUI).



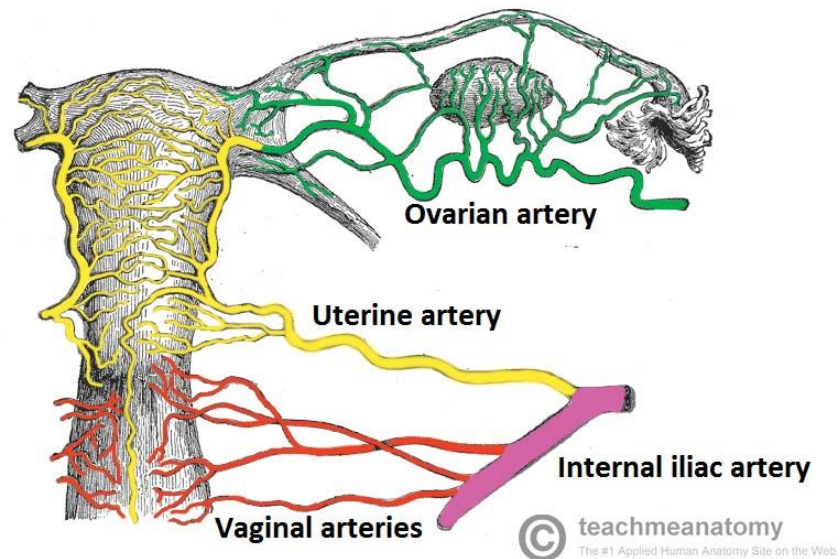
Gambar 2.1 Anatomi serviks¹⁷

Terdapat struktur penunjang serviks uteri yaitu ligamentum kardinal yang terletak setentang OUI. Ligamentum kardinale menghubungkan pelvis dengan serviks pada bagian lateral. Terdapat banyak nama yang digunakan untuk mendefinisikan ligamentum kardinale seperti ligamentum servikal, ligamentum latum uteri, dan broad ligament. Ligamentum kardinale menghubungkan panggul dan memfiksasi posisi uterus. Terdapat jalan pembuluh darah pada ligamentum ini yang memvaskularisasikan uterus. Selain ligamentum kardinale, ligamentum uterosacral merupakan ligament memanjang yang dimulai dari serviks menuju ke *sacrum*. Ligament ini memfiksasi uterus dibagian belakang.¹⁶



Gambar 2.2 Serviks Uteri¹⁸

Pasokan darah ke serviks dan uterus melalui arteri uterine yang merupakan percabangan dari arteri iliaka internal. Terdapat arteri vaginalis yang merupakan percabangan dari arteri uterus dengan anastomosis/hubungan antar pembuluh darah dengan arteri pudendal internal. Drainase vena pleksus pada ligamentum latum mengalir ke vena uterus melewati plexus venosus menuju vena iliaca interna yang akan diteruskan menuju vena rectalis superior. Drainase limfatik serviks uteri melalui nodus limfatik di iliaka, sacrum, dan inguinal.¹⁶

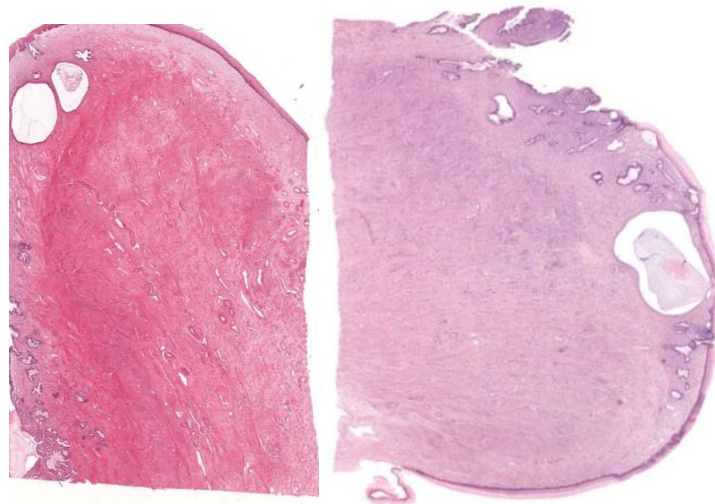


Gambar 2.3 Suplai arteri serviks¹⁸

2.1.2. Histologi serviks uteri

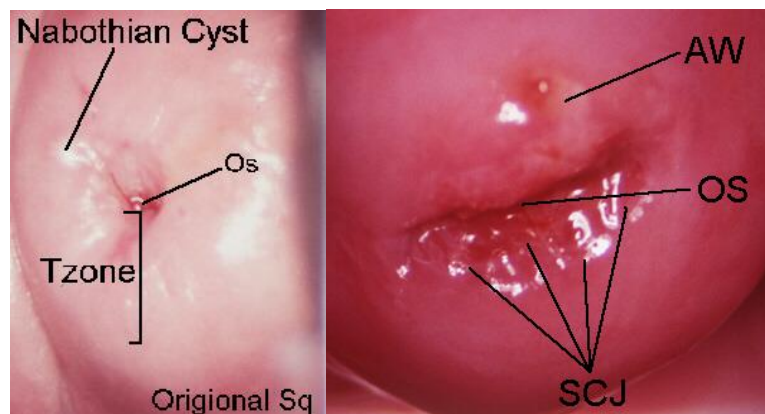
Jaringan serviks didominasi dengan jaringan ikat dan hanya 10% otot polos. Berbeda dengan bagian uterus lainnya yang didominasi dengan otot polos. Dinding serviks terdiri dari jaringan ikat padat yang kaya akan serat kolagen dan elastin.^{16,19}

Bagian ektoserviks dibatasi *stratified squamous non-keratinized epithelium*. Estrogen dapat meningkatkan penyimpanan glikogen pada lapisan pertengahan hingga atas epitel. Terdapat sedikit bagian yang memperlihatkan kelenjar serviks yang mirip dengan endoserviks pada ektoserviks. Bagian endoserviks dilapisi dengan *simple column epithelium*. Banyak kelenjar dengan lapisan musinosa yang berinvasi dari epitel hingga 2-3 mm ke dalam dinding serviks sehingga bagian endoserviks ini dapat mensekresikan lendir. Kelenjar serviks merupakan bentuk bercabang dari *mucus-secreting-cells* yang terletak pada lamina propria.^{15,19}



Gambar 2.4 Histologi serviks (HE, 100x)²⁰

Diantara ektoserviks dan endoserviks terdapat zona transformasi yang merupakan daerah transisi kedua bagian ini. Zona transformasi ini sering disebut sebagai *squamocolumnar junction* yang diyakini sebagai wilayah utama infeksi HPV. Kista nabotian merupakan perkembangan stratified squamous epithelium yang tumbuh di atas *mucus-secreting simple columnar epithelium*.^{15,19}



Gambar 2.5 Zona Transformasi²¹

2.2. Kanker Serviks

Kanker serviks merupakan penyebab kematian wanita utama diseluruh dunia. Kanker serviks adalah hasil jangka panjang yang berkembang dari infeksi persisten pada saluran genital bawah oleh salah satu dari sekitar 15 *high risk Human Papillomavirus (hrHPV)*.^{22,23} Kanker serviks adalah tumor ganas epitel yang terbentuk di serviks uteri.²⁴ Karsinoma serviks muncul dari epitel serviks

normal melalui perkembangan progresif dari lesi intraepitel serviks dimana *hrHPV* memainkan peran sebagai penyebab utama.²²

2.2.1. Epidemiologi kanker serviks

WHO menetapkan kanker serviks pada peringkat ke-4 sebagai penyebab utama kematian yang paling umum pada wanita secara global. Diperkirakan 570.000 wanita didiagnosis terkena kanker serviks dan sekitar 311.000 kasus kematian yang diakibatkan penyakit tersebut pada tahun 2018.¹ GLOBOCAN menempatkan kanker serviks pada urutan ke-2 sebagai kasus baru terbanyak di tahun 2020 dan urutan ke-3 sebagai penyebab kematian dengan menyumbang 9% mortalitas.² Kematian akibat kanker serviks diperkirakan akan terus meningkat hingga lebih dari 13,1 juta pada tahun 2030.

International Academy of Pathology, divisi Indonesia melaporkan bahwa dari 13 rumah sakit di Indonesia, ditemukan kanker serviks merupakan jenis kanker dengan jumlah tertinggi yaitu 17,25% disusul kanker payudara sebanyak 12,2%.²⁵ Di tingkat provinsi, pada tahun 2017 angka prevalensi dan angka kejadian tertinggi berada di Maluku Utara dan Papua Barat. Paling rendah berada di Kalimantan Utara dan Sumatera Utara. Tingkat insiden dan tingkat kematian kanker serviks meningkat dari usia 30-34 tahun dan mencapai puncaknya pada usia 95+.²⁶

2.2.2. Faktor risiko kanker serviks

Faktor risiko kanker serviks adalah kontributor infeksi dan perilaku. Kontak seksual diperlukan untuk penularan HPV dan infeksi persisten dengan *hrHPV* (*high risk Human Papilloma Virus*) tampaknya menjadi pendorong utama perkembangan kanker serviks umum didunia.^{22,27} Hal ini paling umum pada wanita usia remaja dan wanita berusia 20-30 tahun, sesuai dengan waktu kontak seksual pertama. Usia dini saat pertama kali melakukan hubungan seksual dan berganti-ganti pasangan seksual diketahui sebagai faktor risiko *hrHPV*. Penyakit menular seksual dengan klamidia dan herpes genital juga dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi HPV. Koinfeksi dengan infeksi virus human immunodeficiency (HIV) dapat melemahkan sistem kekebalan untuk mengendalikan infeksi HPV.²⁸

Kontributor perilaku termasuk aktivitas seksual dan faktor gaya hidup. Kanker serviks dipengaruhi oleh seks tidak aman, status persalinan, dan status perkawinan.²⁶ Usia pertama kali melakukan hubungan seksual meningkatkan risiko kanker serviks. Hubungan seksual sebelum usia 18 tahun berkontribusi hingga 2x lipat peningkatan risiko terkena kanker serviks bila dibandingkan dengan usia hubungan pertama kali lebih besar dari 21 tahun. Dibandingkan dengan satu pasangan, risikonya kira-kira 2x lipat dengan 2 pasangan dan 3 kali lipat dengan 6 atau lebih pasangan. Paritas adalah faktor risiko. Usia kurang dari 18 tahun pada primigravida ataupun multigravida (4 kelahiran pervaginam) telah dikaitkan sebagai faktor risiko infeksi HPV dan/atau kanker serviks. Tembakau merupakan faktor risiko umum untuk sebagian besar kanker, termasuk kanker serviks.²⁸ Merokok berkontribusi terhadap risiko kanker serviks. Produk sampingan tembakau menghancurkan sel-sel *DNA* di serviks, yang dapat berkontribusi pada perkembangan kanker serviks.²⁶

Penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang selama lebih dari 5 tahun meningkatkan risiko kanker serviks. Risiko meningkat 1,9 kali lipat untuk setiap 5 tahun penggunaan kontrasepsi oral. Wanita yang dirawat karena neoplasia intraepitel serviks memiliki peningkatan risiko 2-3 kali lipat terkena kanker serviks di masa depan.²⁸

2.2.3. Etiologi kanker serviks

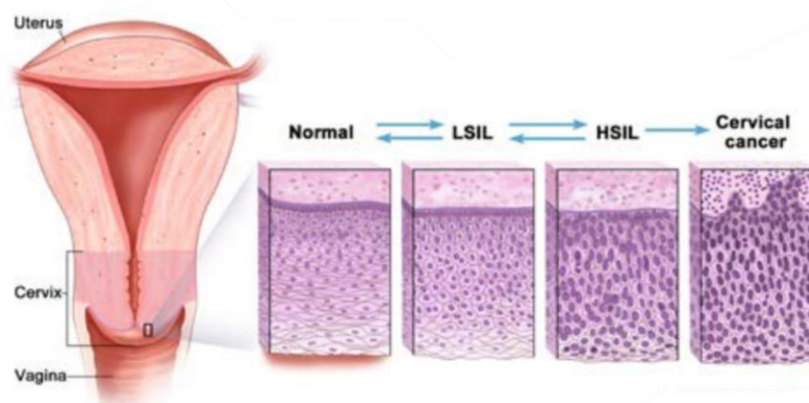
Tipe kanker serviks terbanyak adalah karsinoma sel skuamosa yang timbul dari infeksi HPV. Jenis HPV dikategorikan sebagai *strain* berisiko rendah atau berisiko tinggi tergantung pada potensi onkogeniknya. Lebih dari 99% lesi prakanker (displasia serviks) dan karsinoma serviks disebabkan oleh infeksi HPV risiko tinggi. Lebih dari 200 jenis HPV telah diidentifikasi, sekitar 40 di antaranya menginfeksi daerah genital.²⁷ Sekitar 70% wanita dengan kanker serviks terinfeksi dengan satu atau lebih subtipe HPV, HPV 16 dan 18 adalah yang paling umum.^{1,29} Ada tipe HPV risiko rendah, misalnya tipe 6, 11, 42, 43, dan 44, dan tipe risiko tinggi, misalnya tipe 16, 18, 31, 33, dan 45.⁸ Tipe 16 bertanggung jawab atas 50% karsinoma sel skuamosa dan 55-60% dari semua kanker serviks, sedangkan tipe 18 menyebabkan sekitar 20% adenokarsinoma serviks. *Strain*

onkogenik HPV lainnya termasuk tipe 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, dan 68, yang jika digabungkan menyebabkan 25% karsinoma serviks.²⁷

2.2.4. Patofisiologi kanker serviks

Patofisiologi kanker serviks dimulai dari area abnormal pada sel mikroskopis di permukaan serviks. Tahap awal hanya terbatas pada epitel dan belum menginfiltrasi stroma. Perubahan sel yang persistent dari basal ke superfisial merupakan ekspresi sebuah proses diferensiasi (ukuran sel dan nucleus, rasio-nukleus-sitoplasma). Perubahan ini dikenal sebagai displasia serviks atau Neoplasia Intraepithel Serviks (NIS). Mutasi atau perubahan pada sekumpulan DNA sel menyebabkan berkembangnya sel-sel abnormal yang dapat berpotensi menjadi keganasan. Jika tidak diobati, NIS dapat berubah menjadi kanker serviks. Sel-sel displastik sering memiliki inti sel yang lebih besar dan hiperkromatik.^{30,31}

NIS mengacu pada area sel abnormal pada lapisan serviks. NIS derajat rendah mengacu pada *mild dysplasia* (NIS 1). *High grade squamous intraepithelial lesion* (HSIL) mengacu pada moderate dan *severe dysplasia* (NIS 2 dan 3). HSIL dianggap sebagai lesi pra-kanker. NIS menjadi kanker apabila sel-sel abnormal menyerang jaringan otot di bawah lapisan serviks (stroma serviks).³⁰



Gambar 2.6 Patofisiologi kanker serviks³⁰

2.2.5 MHC-I pathway

Kekebalan imunitas terdiri dari beberapa tingkat pertahanan yang secara kooperatif memblokir, mengendalikan, dan menghilangkan infeksi. Imunitas nonspesifik (bawaan/intrinsik) berfungsi sebagai pertahanan yang sudah ada sebelumnya terhadap infeksi virus, dan berfungsi sebagai respons tingkat pertama.

Jika respons imun nonspesifik ini tidak cukup untuk menghilangkan infeksi, respons imun adaptif spesifik antigen yang selanjutnya akan berkembang yaitu MHC-I yang akan mengikat peptida yang berasal dari gen yang diekspresikan sel dan kemudian mengangkut dan menampilkan informasi antigenik ini pada permukaan sel. Hal ini memungkinkan sel T *Cluster of Differentiation 8 (CD8)* untuk mengidentifikasi sel patologis yang mensintesis protein abnormal, seperti kanker yang mengekspresikan protein bermutasi.¹³ Adapula antibodi spesifik untuk antigen virion yang berfungsi untuk menetralkan partikel virus, dan memblokir penyebaran infeksi.¹¹

Protein MHC-I dikodekan oleh kompleks gen kelas 1 *HLA* dan terdiri dari rantai berat polimorfik (A, B, dan C) dan rantai ringan (*beta2-microglobulin*). *Major Histocompatibility Complex Class I* dijumpai pada permukaan semua sel berinti, di mana MHC-I menyajikan peptida antigenik dan berinteraksi dengan reseptor sel T *CD8* yang dihasilkan melalui jalur presentasi antigen MHC-I.¹² Jalur ini adalah mekanisme yang memungkinkan sel T *CD8* untuk mengidentifikasi sel yang memproduksi protein asing seperti yang berasal dari virus dalam sel yang terinfeksi atau gen mutan pada kanker. Dalam jalur ini, peptida yang disajikan MHC-I dihasilkan sebagai bagian dari katabolisme normal protein seluler. Jalur katabolik ini bertanggung jawab untuk membuat pembelahan awal, dan khususnya pemotongan *C-terminal* yang tepat, yang diperlukan untuk menghasilkan sebagian besar peptida yang disajikan MHC-I.¹³

Rantai [β 2-mikroglobulin (β 2M)] yang berat dan ringan dari molekul MHC-I secara ko-translasi diangkut ke *reticulum endoplasma* di mana mereka terlipat menjadi heterodimer MHC-I. Molekul MHC-I yang kosong mengandung alur yang mengikat peptida. Setelah mengikat peptida, kompleks MHC-I keduanya distabilkan dan dilepaskan dari *reticulum endoplasm*, di mana mereka mengikuti jalur *default exocytic* ke membran plasma untuk ditampilkan ke sel T *CD8*. Percobaan peredaman atau pengeditan gen telah menunjukkan bahwa faktor transkripsi *NOD-like receptor family CARD domain 5 (NLRC5)*, *Interferon-1*, dan *Interferon-2* sangat penting untuk ekspresi MHC-I yang diinduksi basal dan/atau interferon (*IFN*).¹³

2.2.6. Diagnosis kanker serviks

Diagnosis kanker serviks bisa dimulai dengan deteksi dini/skrining. Deteksi dini merupakan pencegahan awal untuk mendeteksi adanya suatu kelainan/penyakit/penyimpangan pada suatu objek. bila kelainan terlambat diketahui, maka intervensinya akan sulit.³² Adapun macam skrining adalah:

a. *Pap smear*

Dr. George Papanicolaou menyimpulkan bahwa siklus reproduksi marmut dapat diprediksi dengan pemeriksaan apusan secret vagina mereka. Pada tahun 1920, ia mampu mereplikasi temuan ini dan mampu membedakan sel serviks normal dan ganas hanya dengan melihat usapan yang dioleskan pada slide mikroskopis. Dr. Papanicolaou melanjutkan penelitiannya dengan Dr. Herbert Traut, seorang ahli patologi di rumah sakit Newyork, dan akhirnya menerbitkan buku penting mereka pada tahun 1943, *Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear*. Tes *pap smear* adalah standar saat ini untuk skrining.^{27,28} Tes *pap smear* direkomendasikan pada wanita mulai dari usia 21 tahun. Wanita berusia 21-29 tahun harus melakukan *pap smear* setiap 3 tahun.³³ Mulai pada 30 tahun, wanita harus menjalani pemeriksaan kesehatan dengan *pap smear* secara teratur yaitu sekali setahun berterusan dalam waktu tiga tahun bila aktif berhubungan seksual.^{27,28}

b. Sitologi dan Co-testing HPV

Tes HPV-DNA dapat dilakukan pada spesimen serviks dengan teknik amplifikasi asam nukleat dengan reaksi berantai *polymerase*. Pada tahun 2003, *Hybris Capture II HPV-DNA Assay (Digene)* menjadi tes pertama yang disetujui FDA untuk mendeteksi *hrHPV*. FDA menyetujui penggunaan pengujian *hrHPV* dengan kombinasi sitology untuk skrining kanker serviks. Pedoman saat ini merekomendasikan bahwa wanita berusia 21-29 tahun harus diuji dengan sitologi serviks saja, dan skrining harus dilakukan setiap 3 tahun.²⁷ Tetapi, skrining sitologi serviks kurang berguna untuk mendiagnosis *adenocarcinoma* dikarenakan *adenocarcinoma in situ*

mempengaruhi area serviks yang lebih sulit untuk diambil sampelnya yaitu endoserviks.²⁴

c. Metode visualisasi dan kolposkopi

Kolposkopi merupakan prosedur pemeriksaan visual diagnostik yang dilakukan setelah tes skrining kanker serviks abnormal dan dinyatakan sebagai tes diagnostik definitif jika positif dikeduanya. Seluruh serviks akan diperiksa dengan penekanan pada 2 area yaitu *squamocolumnar junction* dan zona transformasi. Selama kolposkopi, serviks diperiksa setelah aplikasi larutan asam asetat 30%. Setelah kira-kira 30-90 detik, larutan asam asetat akan mendehidrasi sel sehingga sel skuamosa dengan inti yang relatif besar atau padat (seperti sel metaplastik, sel displastik, dan sel yang terinfeksi HPV) akan memantulkan cahaya sehingga akan terlihat berwarna putih. Hal ini disebut dengan “*acetowhite changes*”.^{27,28}

Pemeriksaan panggul dan tes pap dapat menjadi salah satu kunci menurunnya angka kematian wanita penderita kanker serviks. Pemeriksaan panggul meliputi pemeriksaan vulva, pemeriksaan vagina dan leher rahim dengan spekulum, dan pemeriksaan organ dalam.³³ Pemeriksaan lain adalah:

a. Biopsi

Biopsi melibatkan pengambilan sampel kecil jaringan dari serviks. Prosedur ini merupakan prosedur paling umum dalam mendiagnosis kanker serviks. Sampel dapat diambil dari ektoserviks dan/atau endoserviks. Jaringan yang sudah diangkat akan diperiksa oleh dokter spesialis patologi untuk mencari area yang abnormal, termasuk area kanker atau pra-kanker. Biopsi kerucut atau *cone biopsy* atau konisasi serviks dapat menjadi tes hingga pengobatan untuk kanker serviks. Ini merupakan pilihan rekomendasi untuk beberapa kanker serviks dini. Sampel yang diambil berupa sampel berbentuk kerucut mencakup ektoserviks dan endoserviks. Semua zona transmisi dihilangkan.³⁴

Teknik paling umum yang dilakukan adalah *cold knife conisation (CKC)*. Metode ini menggunakan pisau bedah dalam mengangkat jaringan. Dalam beberapa kasus juga dapat menggunakan *loop electrosurgical*

procedure (LEEP), yaitu menggunakan lingkaran kawat tipis yang membawa arus listrik untuk menghilangkan area abnormal serviks.^{33,34}

b. Pencitraan

Computed tomography (CT) yaitu *scanning* jenis *x-ray* yang dapat dilakukan untuk memeriksa dada, perut, maupun panggul dengan lebih rinci. Selama pemindaian pasien akan berbaring telungkup di atas meja yang bergerak melalui sebuah mesin besar seperti terowongan.³⁴

PET/CT dapat dikombinasikan dengan test pencitraan lain yang disebut *positron emission tomography (PET)*. *PET* menggunakan sejumlah kecil bahan radioaktif yang disebut *radiotracers*. Kanker akan terlihat tampak lebih cerah setelah disuntikkan *radiotracers* sejam sebelum pemindaian.³⁴

MRI mungkin dilakukan untuk pemeriksaan panggul lebih dalam. MRI dapat menunjukkan jaringan rahim, leher rahim, dan vagina secara dekat. MRI dapat memperlihatkan penyebaran jaringan lesi ke organ-organ terdekat. MRI menggunakan medan magnet yang kuat dan gelombang radio yang menggambarkan area di dalam tubuh. Pemeriksaan ini sangat bagus dilakukan untuk pemeriksaan jaringan lunak.³⁴

c. USG

Ultrasound menggunakan gelombang suara untuk membuat gambaran pada bagian tubuh tertentu. USG transvaginal menggunakan *probe* yang dimasukkan ke dalam vagina. Ini bagus dalam menunjukkan ukuran, bentuk, dan lokasi serviks.

2.2.7. Stadium kanker serviks

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) digunakan untuk menentukan stadium kanker serviks. Ada 4 tahapan utama dalam sistem *FIGO*: I (1), II (2), III (3), dan IV (4). Tahap-tahapan tersebut dipecah menjadi sub-tahapan yang memiliki huruf dan mungkin juga memiliki angka. Informasi yang digunakan untuk menentukan stadium kanker serviks dalam sistem *FIGO* yaitu ukuran/luas/kedalam tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, dan penyebaran pada organ-organ lainnya (metastatis).³⁰

Tabel 2.1 Stadium *FIGO* kanker serviks uteri (2018)³⁵

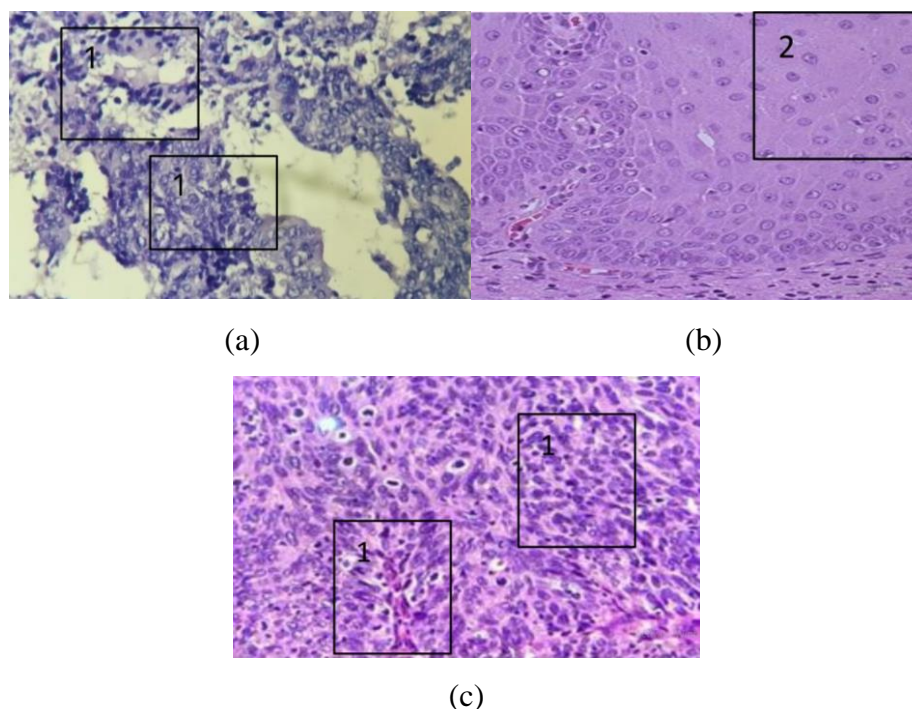
Stages	Definition
I	Kanker telah menyebar dari lapisan serviks ke jaringan yang lebih dalam tetapi masih baru ditemukan di dalam rahim. Belum menyebar ke bagian tubuh lainnya. Tahap ini dapat dibagi menjadi kelompok yang lebih kecil untuk menggambarkan kanker secara lebih rinci (lihat di bawah).
IA	Kanker didiagnosis hanya dengan melihat jaringan atau sel serviks di bawah mikroskop. Tes pencitraan atau evaluasi sampel jaringan juga dapat digunakan untuk menentukan ukuran tumor.
IA1	Ada area kanker dengan kedalaman kurang dari 3 milimeter (mm).
IA2	Ada area kanker dengan kedalaman 3 mm hingga kurang dari 5 mm.
IB	Pada stadium ini, tumor lebih besar tetapi masih terbatas pada leher rahim. Tidak ada penyebaran yang jauh.
IB1	Tumor memiliki kedalaman 5 mm atau lebih dan lebar kurang dari 2 sentimeter (cm). Satu sentimeter kira-kira sama dengan lebar pena atau pensil standar.
IB2	Kedalaman tumor 5 mm atau lebih dan lebar antara 2 dan 4 cm.
IB3	Tumor dengan lebar 4 cm atau lebih.
II	Kanker telah menyebar di luar rahim ke area terdekat, seperti vagina atau jaringan di dekat serviks, tetapi masih di dalam area panggul. Kanker belum menyebar ke bagian lain dari tubuh. Tahap ini dapat dibagi menjadi kelompok yang lebih kecil untuk menggambarkan kanker secara lebih rinci (lihat di bawah).

Lanjutan Tabel 2.1

IIA	Tumor terbatas pada dua pertiga bagian atas vagina. Belum menyebar ke jaringan di sebelah serviks, yang disebut area parametrium.
IIA1	Lebar tumor kurang dari 4 cm.
IIA2	Tumor dengan lebar 4 cm atau lebih.
IIB	Tumor telah menyebar ke daerah parametrium. Tumor tidak mencapai dinding panggul.
III	Tumor melibatkan sepertiga bagian bawah vagina dan/atau: telah menyebar ke dinding panggul; menyebabkan pembengkakan ginjal, yang disebut hidronefrosis; menghentikan fungsi ginjal; dan/atau melibatkan kelenjar getah bening regional. Kelenjar getah bening adalah organ kecil berbentuk kacang yang membantu melawan infeksi. Tidak ada penyebaran yang jauh.
IIIA	Tumor melibatkan sepertiga bagian bawah vagina, tetapi belum tumbuh ke dinding panggul.
IIIB	Tumor telah tumbuh ke dinding panggul dan/atau mempengaruhi ginjal.
IIIC	Tumor melibatkan kelenjar getah bening regional.
IIIC1	Kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening di panggul.
IIIC2	Kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening para-aorta. Kelenjar getah bening ini ditemukan di perut dekat pangkal tulang belakang dan dekat aorta, arteri utama yang mengalir dari jantung ke perut.
IV	Tumor menginvasi mukosa kandung kemih atau rektum (terbukti biopsi), dan/atau melampaui panggul sejati.
IVA	Kanker telah menyebar ke kandung kemih atau rektum, tetapi belum menyebar ke bagian tubuh lainnya.
IVB	Kanker telah menyebar ke bagian lain dari tubuh.

2.2.8. Gambaran patologi kanker serviks

Sebagian besar penelitian diperoleh dengan cara *biopsi* dan menunjukkan terdapat 3 jenis histopatologi terumum yaitu: karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, dan karsinoma adenoskuamosa. Karsinoma sel skuamosa non-keratin terdapat proliferasi sel epitel toraks, invasi stroma oleh limfosit inflamasi, sel inti yang membesar, perbandingan *N/C* meningkat (1:1), aktivitas mitosis abnormal, dan massa keratin tidak dijumpai.²⁵

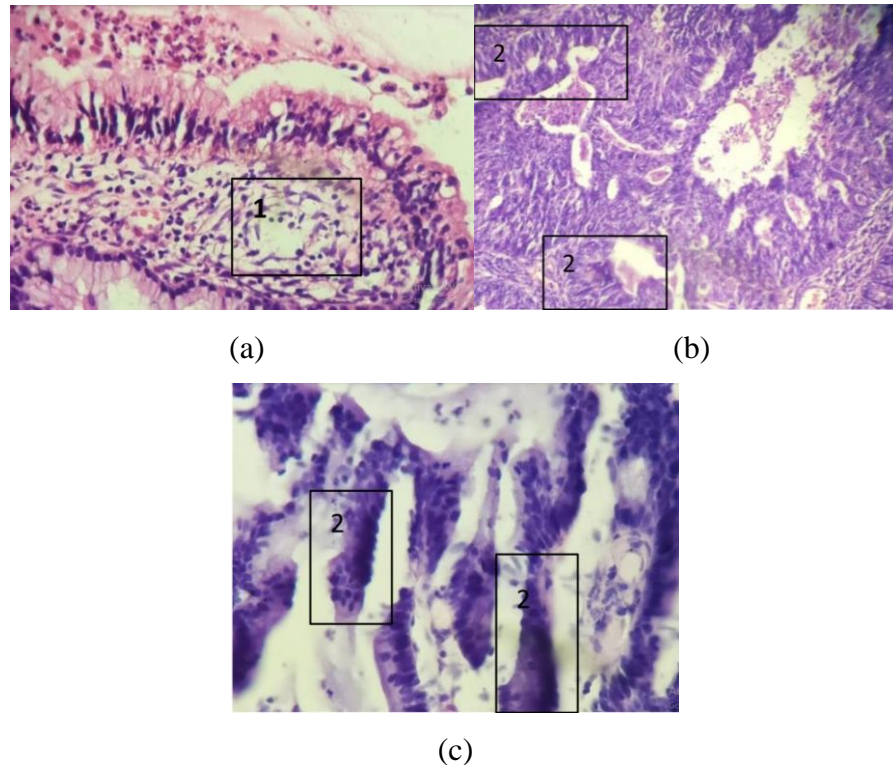


Gambar 2.7. (a) Mikroskopik karsinoma sel skuamosa non-keratin (HE, 400x), (b) Histologi Epithel Squamous serviks normal (HE, 400x), (c) Karsinoma sel skuamosa (HE, 400x), 1. Kelompok sel yang menggumpal dengan rasio *N/C* yang meningkat, 2. Susunan normal dengan rasio *N/C* normal.²⁵

Sel skuamosa non-keratin memiliki gambaran mirip sarang tanpa adanya gambaran mutiara keratin. Sedangkan sel skuamosa normal memiliki rasio *N/C* normal (1:6), tidak ada invasive stroma oleh limfosit inflamasi, tidak ada metastatis sel, dan inti normal.²⁵

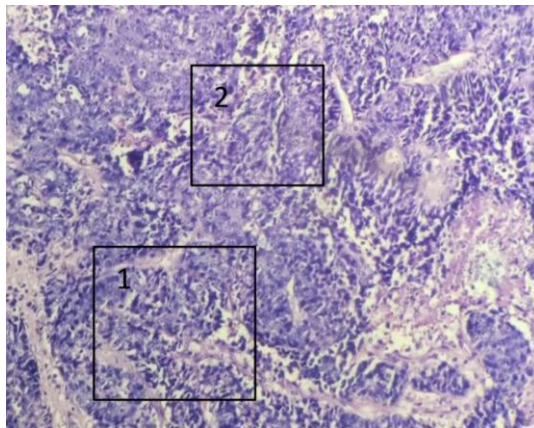
Adenokarsinoma adalah histopatologi kanker serviks terumum kedua setelah karsinoma sel skuamosa. Jenis ini terjadi di bagian endoserviks. Berikut gambaran tiga derajat histopatologi adenokarsinoma yaitu adenokarsinoma berdiferensiasi buruk, adenokarsinoma berdiferensiasi sedang, dan

adenokarsinoma berdiferensiasi baik. Pembagian *grade* mengacu pada *AJC/UICC TNM*.³⁶



Gambar 2.8 Mikroskop adenokarsinoma (HE, 400x), (a) tipe adenokarsinoma berdiferensiasi buruk, (b) tipe adenokarsinoma berdiferensiasi sedang, dan (c) tipe adenokarsinoma berdiferensiasi baik. 1. Sel cincin stempel. 2. sel epitel thoraks dengan inti membesar.²⁵

Inti adenokarsinoma memanjang dengan kromatin kasar dan gelap serta terdapat mucin sitoplasma yang menunjukkan penipisan dan aktivitas mitosis yang abnormal. Adenokarsinoma berdiferensiasi buruk merupakan jenis adenokarsinoma paling ganas. Jenis kanker ini ditandai dengan adanya proliferasi sel epitel dengan bentuk bulat seperti tampilan sel cincin, rasio *N/C* meningkat, sitoplasma eosinofilik dan stroma dengan infiltrasi jaringan ikat sel leukosit neutrofilik polimorfonuklear yang berinflamasi.²⁵



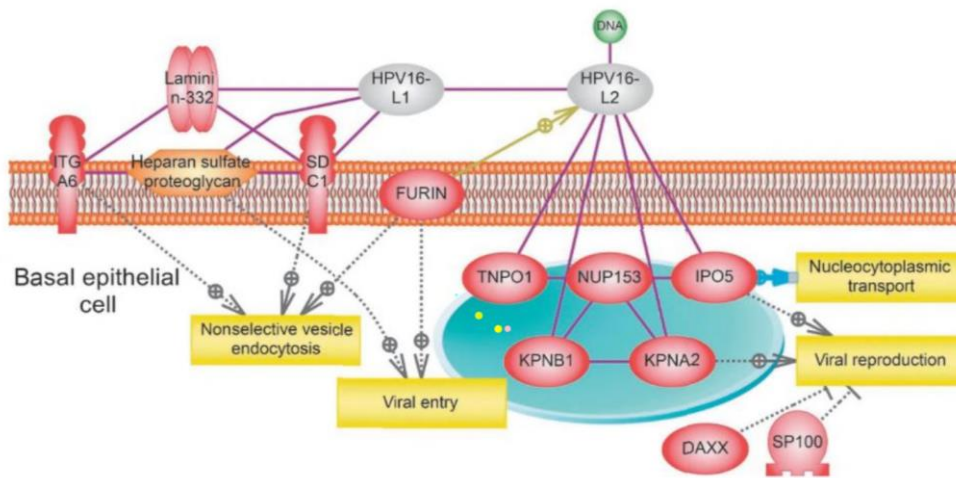
Gambar 2.9. Mikroskopis karsinoma sel adenoskuamosa (HE, 400x), 1. kelenjar endoserviks, 2. Proliferasi sel epitel ektoserviks.²⁵

2.3. Patogenesis *Human Papillomavirus*

2.3.1. Pathway 1: HPV menginvasi sel

HPV akan menginfeksi lapisan basal epitel melalui jaringan yang tidak intact. Tahap awal infeksi akan melibatkan masuknya partikel virus ke dalam sel dan memasukkan kode *DNA* virus pada nucleus sel. Hasil dari *pathway* I yaitu internalisasi partikel virus ke dalam sel inang dan translokasi *DNA* virus ke dalam nukleus yang akan menyebabkan genom bereplikasi dan aktivasi transkripsi gen virus. HPV mempunyai kapsid yang akan melindungi dan membungkus gen asam nukleat virus sehingga dapat memudahkan virus dalam melakukan interaksi awal dengan sel inang.⁸

Pengikatan awal virus ke permukaan sel dimediasi dengan suatu protein yaitu *L1* yang berinteraksi dengan *heparin sulphate proteoglikan (HSPGs)* yang ada pada inang. Setelah reseptor terlibat, virus akan melakukan proses internalisasi dan pembongkaran kapsid. *L1* merupakan protein struktural pada kapsid *icosahedral* yang mengelilingi genom HPV, sama seperti *L2*. Berbeda dengan *L1*, *L2* berfungsi untuk mengikat *DNA* virus. *L2* akan berinteraksi dengan timah yaitu *importin 5 (IPO5)*, *transportin-1 (TNPO1)*, dan kariofer di *KPNB1* dan *KPNA2*. *Karyopherins* akan memediasi *DNA* virus untuk memasuki *nucleus*.⁸

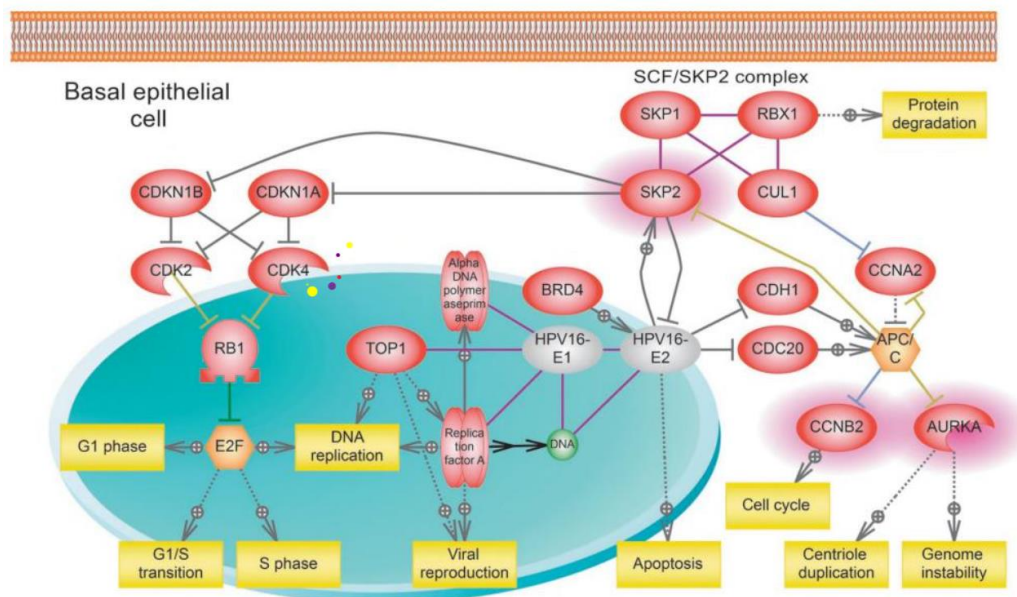


Gambar 2.10 *Pathway 1: HPV masuk sel.*⁸

2.3.2. *Pathway 2: peran onkogen E1 dan E2 HPV pada proses replikasi*

Setelah genom virus menembus inti sel inang, transkripsi akan dimulai. HPV akan mengekspresikan protein *E1* (HPV16-*E1*) dan *E2* (HPV16-*E2*) pada tahap awal infeksi. Protein onkogen *E1* dan *E2* akan mengaktifkan replikasi DNA virus dan mendorong proliferasi sel epitel. *E1* akan mengikat dan merekrut protein replikasi seluler. Protein tersebut termasuk diantaranya α -DNA polymerase-primase, faktor replikasi A, dan human topoisomerase I (*TOP1*). Setelah berikatan, *E2* akan dihilangkan dan *E1* akan diubah menjadi heksamer ganda yang melepaskan DNA yang ATP-dependent.⁸

E2 dapat berinteraksi dan memblokir fungsi pembelahan sel protein 20 (*CDC20*) dan *cadherin 1* (*CDH1*) sehingga menghambat APC/C lalu menginduksi apoptosis. Ekspresi maksimum *E1* dan *E2* terdapat pada fase G1 siklus sel.⁸



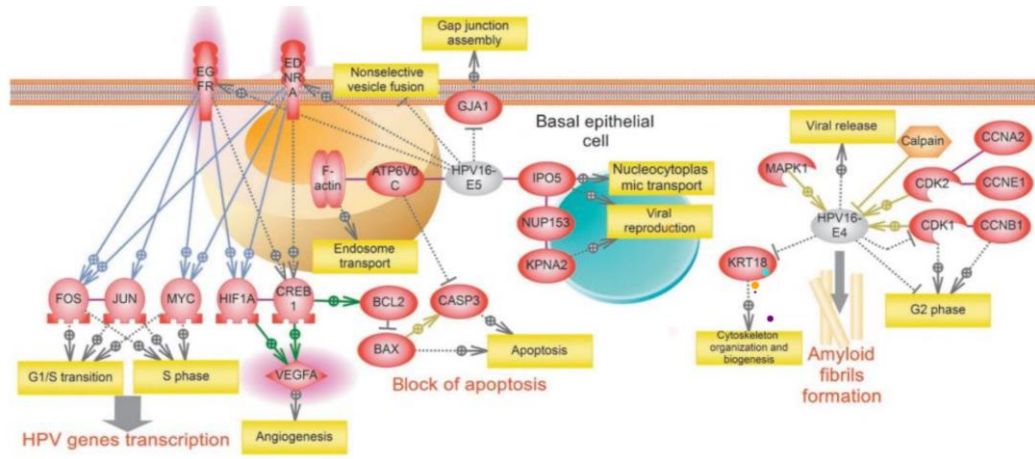
Gambar 2.11 *Pathway 2: replikasi HPV E1 dan E2.*⁸

2.3.3. *Pathway 3: peran onkogen E4 dan E5 HPV pada proses reproduksi*

Eksresi *E4* dan *E5* diperlukan untuk pematangan partikel virus. Protein *E5* diekspresikan sebagai penanda fase awal reproduksi virus dan penting dalam transport protein kapsid virus, *DNA* genom virus, dan perakitan partikel virus. Aktivasi *E4* diperlukan dalam penghancuran keratin dan pelepasan partikel virus dari sel epitel basal. Eksresi *E5* menyebabkan transisi siklus G1 di sel epitel dan aktivasi angiogenesis. Karena stimulasi proliferasi sel dan angiogenesis merupakan faktor signifikan dalam tahap awal tumorigenesis, maka ekspresi *E5* dipercaya memiliki efek onkogenik.⁸

E5 merupakan protein membrane kecil yang sangat hidrofobik. *E5* terdapat pada reticulum endoplasma, *envelope*, aparatus golgi, dan jika diekspresikan terlalu banyak akan terdapat pada membran plasma. Dengan mengikat dan menghambat *ATPase H⁺ transporting V0 subunit c* (*ATP6V0C*) dan berinteraksi dengan *karyopherin beta 3* (*IPO5*), *E5* akan mempengaruhi vesikel intraseluler. Penghambatan *ATP6V0C* akan memblokir apoptosis dan menurunkan regulasi *CASP3* dan *CASP7* yang merupakan protein penting dalam jalur apoptosis ekstrinsik. Seperti yang sudah dijelaskan *E5* juga dapat memicu angiogenesis dengan memulai transkripsi *Vascular Endothelial Growth Factors*

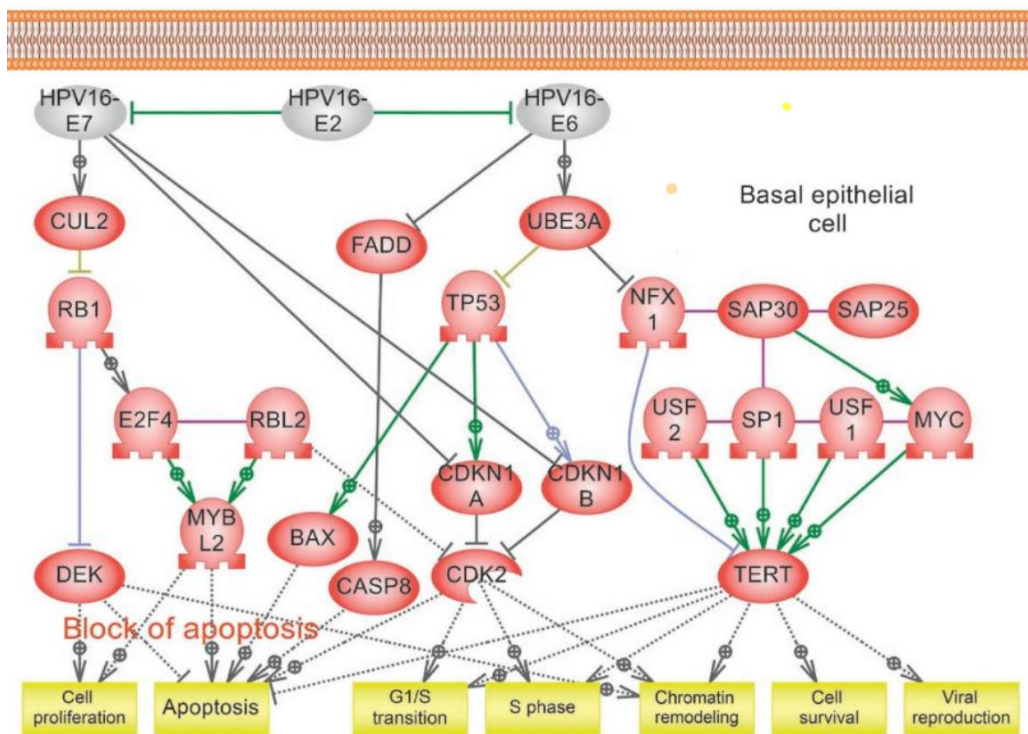
(*VEGF*) melalui pemblokiran apoptosis yang dimulai dengan pengaktifan *CREB1* dan *HIF1A*.⁸



Gambar 2.12 Pathway 3: reproduksi HPV E4 dan E5.⁸

2.3.4. Pathway 4: peran onkogen E6 dan E7 HPV pada kelangsungan hidup sel epithelial

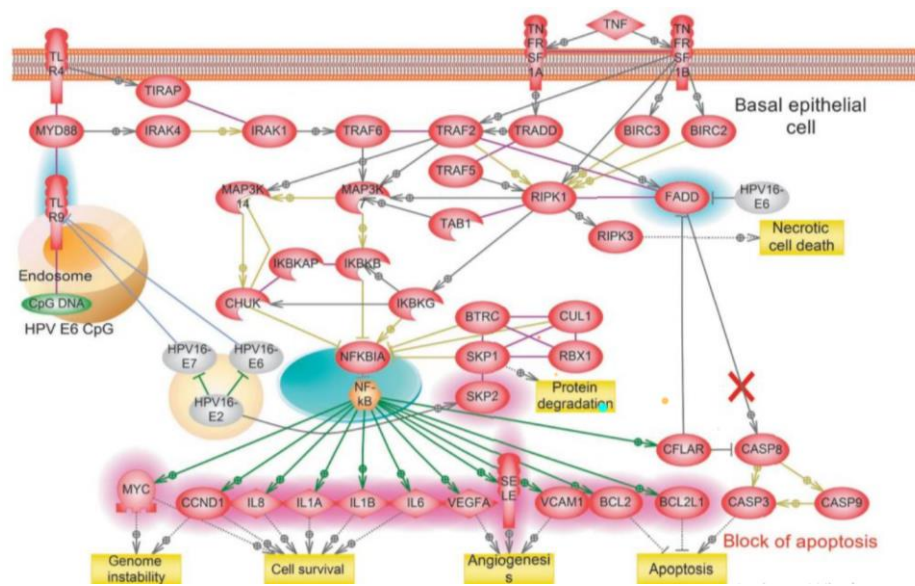
E6 dan E7 merupakan protein virus awal yang diperlukan untuk transformasi dan produksi bagian virus baru. E2 merupakan protein yang berfungsi dalam menghambat ekspresi E6 dan E7 dengan cara berikatan langsung dengan promotor virus. Pada 62% kanker serviks stadium akhir yang HPV-dependent high risk, integrasi DNA virus di dalam genom inang mengganggu E2 sehingga mengakibatkan ekspresi E6 dan E7 tidak terkontrol. E6 dan E7 akan menghambat penekan tumor protein p53 yaitu TP53 dan protein retinoblastoma 1 (RBI) sehingga merangsang kelangsungan hidup sel inang dan reproduksi virus. Ekspresi tanpa hambatan dari protein E6 dan E7 akan mengarah pada transformasi papilloma menjadi tumor ganas.⁸



Gambar 2.13 *Pathway 4*: keberlangsungan sel epithelial akibat HPV *E6* dan *E7*.⁸

2.3.5. *Pathway 5*: peran onkogen *E6* dan *E7* HPV pada proliferasi sel epithelial

CpG dalam genom *DNA* virus adalah *ligand* untuk reseptor *endosome* seperti *TLR9*. Reproduksi virus akan mengaktivasi *TLR* dan jalur *tumor necrosis factor (TNF)* yang biasanya menyebabkan apoptosis sel yang terinfeksi. Ketika control *E6* dan *E7* menghilang dikarenakan *E2*, ekspresi akan menjadi *over* lalu terstimululah *nuclear clear factor kappaB (NF-kB)*. Pada saat yang sama, mereka akan memblokir apoptosis dan penginderaan transeluler *DNA* virus. *E6* dan *E7* juga akan memblokir ekspresi *toll-like receptor 9 (TLR9)* sehingga melemahkan respon seluler terhadap virus. Proliferasi dan perlindungan dari apoptosis akan memfasilitasi kehidupan sel dan reproduksi virus. Keduanya merupakan langkah penting dalam pathogenesis penyakit terkait HPV.⁸



Gambar 2.14 *Pathway 5: poliferasi sel epithelial akibat E6 dan E7.*⁸

2.4. Resistensi *Major Histocompatibility Complex Class I* dalam *Checkpoint Inhibition* untuk Perkembangan Kanker Serviks

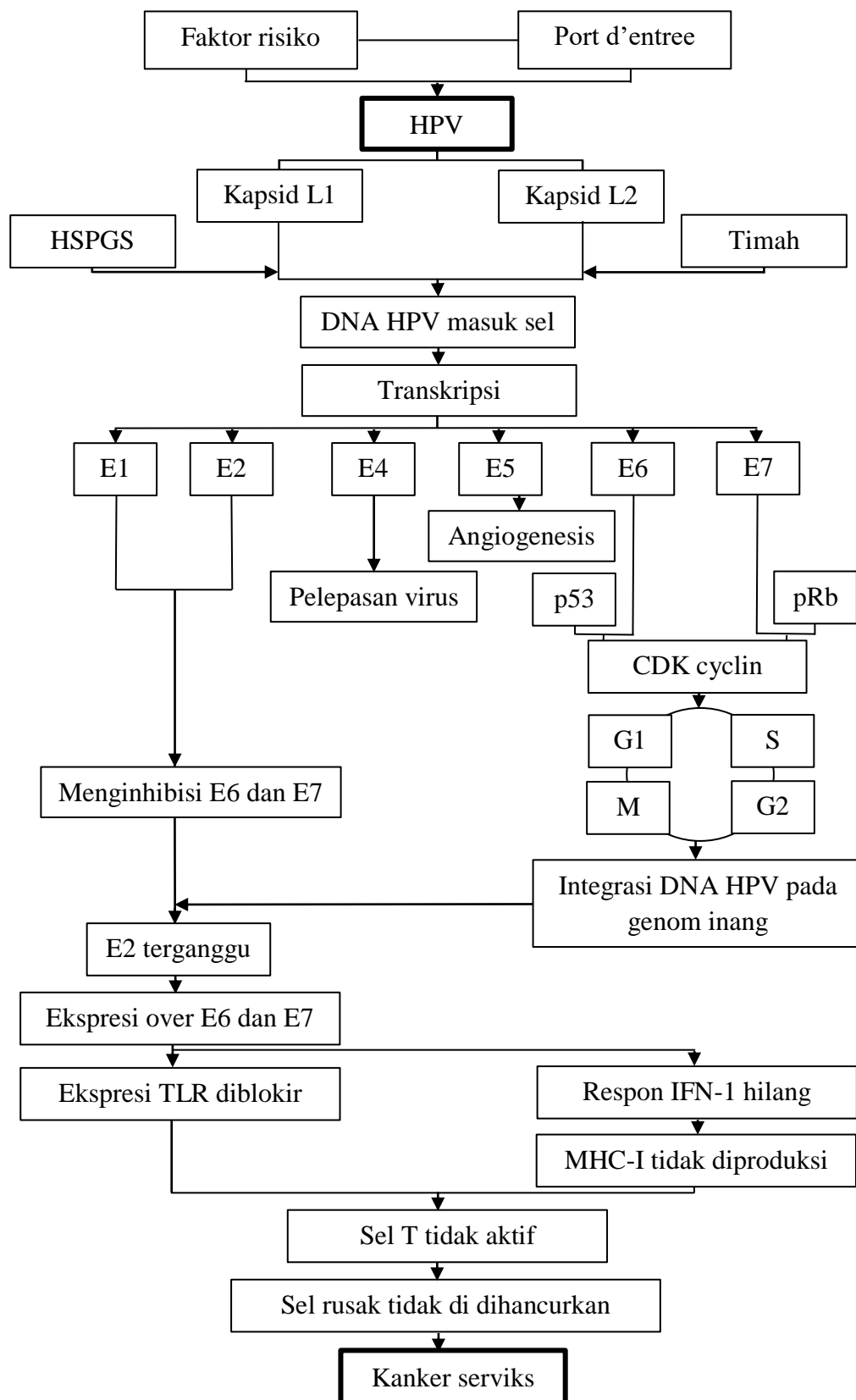
Tumor berasal dari epitel positif *MHC/HLA* kelas I dan tetap positif pada tahap awal perkembangan tumor. Kemudian, varian *loss MHC/HLA-I* muncul pada lesi tumor primer.³⁷ *Human Papillomavirus* mengkodekan dua onkogen utama yaitu *E6* dan *E7*, yang secara konstitutif diekspresikan dalam tumor HPV positif (HPV+). Onkoprotein *E6* dan *E7* melakukan beberapa fungsi dalam sel yang terinfeksi dan atau kanker. Studi paling rinci dari represi ekspresi *MHC-I* yang dimediasi HPV melaporkan bahwa *E7* berasosiasi dengan promotor gen rantai berat *MHC-I HLA-A*, dan merekrut aktivitas *histone deacetylase* melalui residu 70, 80, dan 88 dari *HPV16 E7*. Selain menekan transkripsi basal *MHC-I*, *HPV E7* akan menghilangkan respons faktor pengatur *IFN-1*, sehingga menghambat induksi transkripsi *IFN* yang dimediasi dari ekspresi *MHC-I*, presentasi antigen, dan kematian sel yang diinduksi *Cytolytic T Lymphocyte (CTL)*.¹¹

Seperti dijelaskan di atas, karena peptida kosong *MHC-I* tidak stabil tanpa pengikat pendamping dan dipertahankan di retikulum endoplasma, menyebabkan kecacatan hampir dimana saja di jalur *MHC-I* (misalnya, hilangnya rantai berat *MHC-I*, *2-mikroglobulin*, subunit imunoproteasom, *transporter associated*

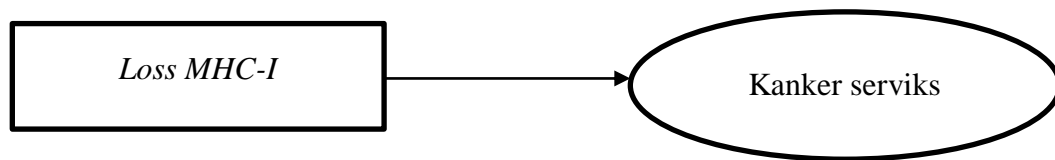
presentation (TAP), *Tapasin*, dan *Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 (ERAP1)*) mengakibatkan kekurangan molekul MHC-I pada permukaan sel. Hilangnya presentasi antigen MHC-I akan membuat kanker kurang terlihat oleh sistem kekebalan tubuh dan ini diperkirakan akan mengganggu kontrol tumor tersebut oleh sel T *CD8*. Hilangnya kedua salinan gen rantai berat MHC-I atau *2-mikroglobulin* pada dasarnya akan menghilangkan semua ekspresi MHC-I, dan kehilangan tersebut memang terjadi pada kanker.¹³

Ada pula mekanisme pasca-transkripsi yang dapat mengganggu presentasi antigen MHC-I pada kanker. Virus menghasilkan *v-ncRNA (noncoding RNA)* yang mampu mengendalikan tidak hanya ekspresi gen virus, tetapi juga memengaruhi regulasi sel *host* dan menghindari respons imun bawaan dan spesifik *host*. Virus dapat mengembangkan *ncRNA* untuk menghindari deteksi.³⁸ Satu kelas *ncRNA* adalah mikroRNA kecil (panjang rata-rata 22 bp) (*miRNA*). Pada beberapa kanker, ada peningkatan ekspresi *miRNA* dan telah ditunjukkan bahwa ekspresi berlebih dari *miRNA* ini menyebabkan pengurangan komponen jalur MHC-I.¹³

2.5. Kerangka Teori



2.6. Kerangka Konsep



Keterangan:



: Variabel independent (bebas)



: Variabel dependent (terikat)

2.7. Hipotesis

H_a : ada hubungan antara ekspresi imunohistokimia MHC-I dengan kejadian kanker serviks.

H_0 : tidak ada hubungan antara ekspresi imunohistokimia MHC-I dengan kejadian kanker serviks.

BAB 3
METODE PENELITIAN

3.1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
Dependent Kanker serviks	Suatu penyakit keganasan yang muncul pada leher rahim wanita yang disebabkan oleh HPV	Observasi histopatologi	Nominal	1: karsinoma sel skuamosa 2: adenokarsinoma
Independent Ekspresi Major Histocompatibility Complex Class-I	Sekumpulan gen yang teridentifikasi berwarna coklat pada pewarnaan imunohistokimia	Pewarnaan imunohistokimia	Nominal	1: tidak ada efek-sedikit, 20% perubahan 2: sedang, 50% perubahan-baik, 75% perubahan

3.2. Jenis dan Rancangan Penelitian

Desain penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Selanjutnya sampel yang telah terdaftar di rekam medis, dibuat gambaran dan deskripsi histopatologis baik secara makroskopis maupun pemeriksaan mikroskopis.

3.3. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan mulai bulan Juli - Desember 2022. Tempat penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Blok sediaan penderita kanker serviks diambil dari Rumah Sakit Umum Vina Estetica Medan (RSUVE) dan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. R.M. Djoelham (RSUD Dr. R. M. Djoelham).

3.4. Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1. Populasi penelitian

Populasi target pada penelitian ini yaitu slide histopatologi penderita kanker serviks di RSUVE dan RSUD Dr. R. M. Djoelham tahun 2019-2022.

3.4.2. Sampel penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah slide histopatologi penderita kanker serviks di RSUVE dan RSUD Dr. R. M. Djoelham.

3.4.3 Besar sampel

Rumus sampel yang digunakan menggunakan rumus lemeshow. Jumlah porporasi yang didapatkan dari kemenkes untuk kanker serviks adalah 19,12%.³⁹ Adapun rumus lemeshow adalah sebagai berikut:

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$$

Keterangan: n= jumlah sampel

z = skor z pada kepercayaan 95% = 1,96

p = maksimal estimasi = 0,19

d = sampling error = 15%

Melalui rumus di atas, maka dapat dihitung jumlah sampel yang akan digunakan adalah sebagai berikut:

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,19 (1-0,19)}{0,15^2}$$

$$n = \frac{3,8416 \cdot 0,1539}{0,0225}$$

$$n = 26,27$$

Dengan menggunakan rumus Lemeshow di atas, maka nilai sampel (n) yang didapat adalah sebesar 26,27. Teknik pengambilan sample yang digunakan adalah teknik total sampling dikarenakan sampel yang minimal. Sampel dalam penelitian ini berdasarkan jumlah slide yang di dapatkan di RSUVE dan RSUD Dr. R. M. Djoelham.

3.5. Metode Pengumpulan Data

Slide yang sudah terkumpul akan dilakukan observasi ulang dengan penentuan tipe histopatologi dari kanker serviks. Setelah itu blok jaringan dipersiapkan untuk pemeriksaan imunohistokimia.

Sebelum pewarnaan, *xylene* akan dihilangkan dari potongan jaringan dan direhidrasi melalui *series* etanol bertingkat. Antibodi yang digunakan adalah MHC-I Antibody (JF10-38) NBP2-66946 dari Novus Biologicals Bio-Techne (pengenceran 1: 100). Pewarnaan IHC dilakukan secara *direct methods* dengan menggunakan menggunakan *Cell Conditioning 1 Solution* sebagai antigen retrieval dan *OptiView Kit Deteksi DAB IHC* (Ventana). Sebagai kontrol negatif adalah *omission of primary antibody* dari jaringan kanker serviks, dan kontrol positif adalah jaringan kulit yang sebelumnya diwarnai positif dengan MHC-I.

Penghitungan kuantitatif secara visual dengan menggunakan mikroskop cahaya memakai pembesaran 400x. Penilaian terhadap sel imunoreaktif, ditunjukkan dengan adanya ekspresi positif, yang nampak tercatat coklat kemerahan pada inti sel. Jumlah sel yang mngekspresikan MHC-I, dihitung pada 10 lapang pandang. Pemeriksaan dilakukan secara *blind* oleh 1 orang mahasiswa dengan supervisi 2 orang dosen yaitu dokter spesialis Patologi Anatomi.

Teknik pengumpulan data yang digunakan adalah melalui sistem penilaian Allred untuk mengevaluasi ekspresi imunohistokimia dengan skor proporsi (SP):

Skor 0: tak tampak sama sekali warna coklat,

Skor 1: tampak positif warna coklat pada 1% lapangan pandang,

Skor 2: tampak positif warna coklat pada 1-10% lapangan pandang,

Skor 3: tampak positif warna coklat pada 10-33% lapangan pandang,

Skor 4: tampak positif warna coklat pada 33-66% lapangan pandang, dan

Skor 5: tampak positif warna coklat pada 66-100% lapangan pandang.

Skor intensitas (IS) adalah derajat intensitas ekspresi warna coklat yang dinilai dengan melihat kepadatan warna pada inti sel yang mengekspresikan protein tersebut.

Kriteria penilaian:

Skor 0: negatif,

Skor 1: intensitas warna ringan, tipis,

Skor 2: intensitas warna sedang, dan

Skor 3: intensitas warna berat/ kuat.

Evaluasi dilakukan pada 10 lapangan (pembesaran 400x) pada setiap slide.

Interpretasi *Allred Score* = SP + IS dengan nilai:⁴⁰

0-1: tidak ada efek.

2-3: sedikit, 20% perubahan.

4-6: sedang, 50% perubahan. dan

7-8: baik, 75% perubahan.

Mikroskop yang digunakan adalah Olympus CX40F (Olympus).

3.6. Metode Analisis Data

3.6.1. Pengolahan data

a. *Editing*

Tahapan penyuntingan data yang akan dilakukan sebelum proses pemasukan dan dilakukan saat pengambilan data di lapangan.

b. *Coding*

Tahapan dimana dilakukan klasifikasi data dan pemberian kode data untuk masing-masing kelas secara *mutually exclusive* dan *exhaustive*. Pengkodean data ini untuk memudahkan proses pemasukan data dan mengolah data.

c. *Entry data*

Tahapan dimana akan dilakukan pemasukan data untuk dilakukan pengolahan dan analisis oleh program SPSS 19.0 for windows.

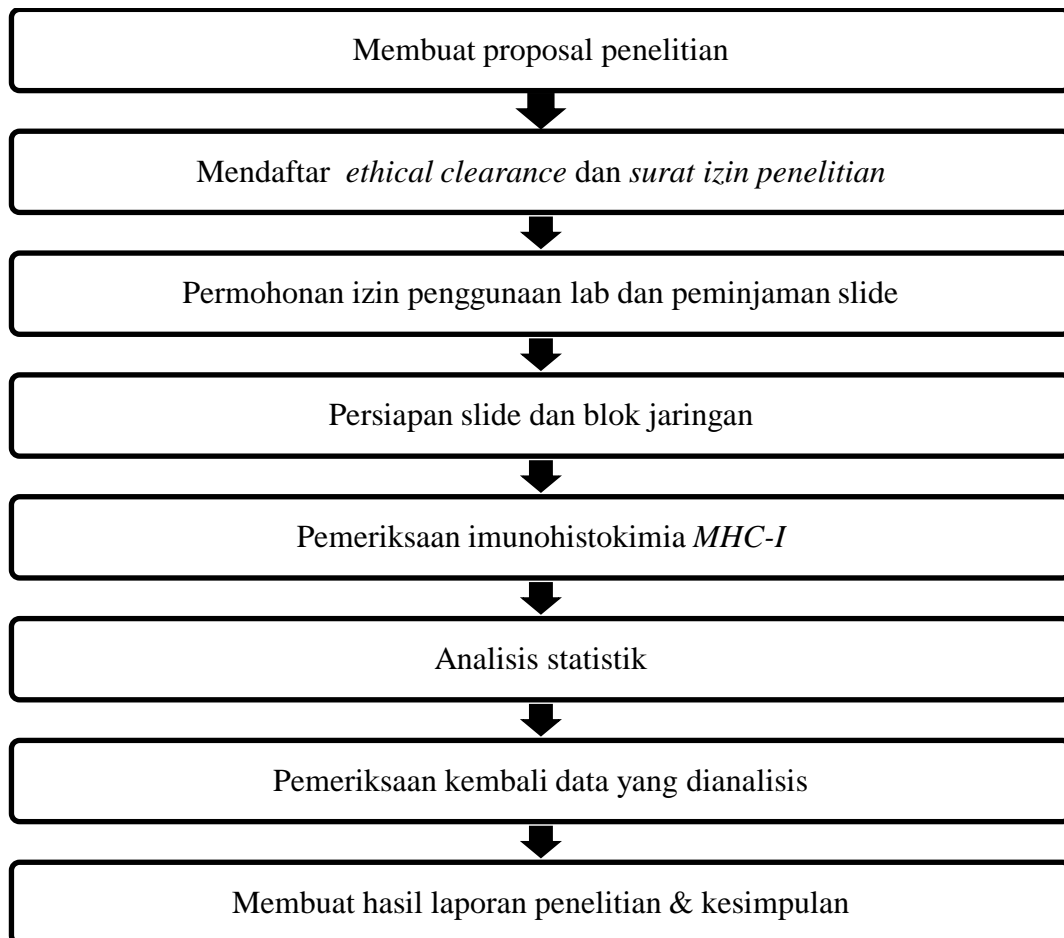
d. *Recheck*

Tahapan pembersihan data untuk menghindari kesalahan pada proses pemasukan data. Jika terjadi kesalahan dilakukan perbaikan.

3.6.2. Analisis data

Data yang telah terkumpul akan dianalisis dan ditafsirkan dengan secara statistik dan deskriptif. Semua penilaian statistik dua sisi, dan nilai $p < 0,05$ akan dianggap signifikan. Data dianalisis menggunakan uji *Chi Square* tabel 4x4, jika tidak terpenuhi maka dianalisis menggunakan *Fisher's exact*. Semua analisis dilakukan dengan menggunakan SPSS 19.0.

3.7. Alur Penelitian



BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, dengan berdasarkan persetujuan Komisi Etik Penelitian Kesehatan dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan No: 866KEPK/FKUMSU/2022 yang dapat dilihat pada (**lampiran 1**) dan surat izin pelaksanaan penelitian di laboratorium Patologi Anatomi FK USU yang dapat dilihat pada (**lampiran 2**). Sampel yang didapatkan dari RSUVE sebanyak 11 slide dan RSUD Dr. R. M. Djoelham sebanyak 15 slide.

4.1.1. Analisis univariat

4.1.1.1. Distribusi pasien berdasarkan histopatologi kanker serviks

Slide kanker serviks yang sudah diperiksa ulang, dijumpai terdapat 14 slide tipe karsinoma sel skuamosa dan 12 slide adenokarsinoma. Gambaran mikroskopis dari beberapa tipe yang ditemukan pada sampel dapat dilihat pada (**lampiran 3**). Diagnosis gambaran histopatologi dari slide yang berhasil dikumpulkan dapat dilihat pada (**lampiran 4**).

Tabel 4.1 Distribusi pasien berdasarkan histopatologi kanker serviks

Histopatologi		Frekuensi (n)	Persentase (%)
Kanker Serviks	Karsinoma Sel Skuamosa	14	53.8
	Adenokarsinoma	12	46.2
	Total	26	100

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa distribusi pasien berdasarkan histopatologi kanker serviks karsinoma sel skuamosa ditemukan sebanyak 14 sampel (53,8%) dan 12 sampel lainnya (46,2%) ditemukan histopatologi kanker serviks adenokarsinoma.

4.1.1.2. Distribusi pasien berdasarkan ekspresi MHC-I

Slide yang telah didiagnosis sebagai kanker serviks selanjutnya dilakukan pemeriksaan IHK MHC-I dan dilakukan penilaian ekspresi warna coklat yang tertampil pada *nucleus* dengan menggunakan *Allred score*. Hasil interpretasi data *Allred score* dapat dilihat pada **lampiran 5**.

Tabel 4. 2 Distribusi pasien berdasarkan ekspresi MHC-I

Ekspresi		Frekuensi (n)	Persentase (%)
Ekspresi MHC-I	Tidak ada-20%	16	61.5
	50%-75%	10	38.5
	Total	26	100

Berdasarkan Tabel 4.2 menunjukkan bahwa distribusi pasien berdasarkan ekspresi MHC-I tidak ada efek – sedikit, 20% perubahan ditemukan pada 16 sampel (61,5%) dan 10 sampel lainnya (38,5%) ditemukan ekspresi MHC-I sedang, 50% perubahan – baik, 75% perubahan.

4.1.2. Analisis bivariat

Tabel 4.3. Uji chi-square Fisher Exact hubungan antara ekspresi imunohistokimia *MHC-I* dengan histopatologi kanker serviks

Ekspresi MHC-I (<i>Allred score</i>)	Tipe Histopatologi				Total (%)	*p-value
	Karsinoma sel skuamosa		Adenokarsinoma			
	n	%	n	%		
Tidak ada-20%	5	19,2	11	42,4	16 (61,5)	0,005
50-75%	9	34,6	1	3,8	10 (38,5)	
Total	14	53,8	12	46,2	26 (100)	

*Fisher's exact test: $p < 0.05$

Dari Tabel 4.3 menunjukkan bahwa kanker serviks tipe adenokarsinoma menunjukkan kehilangan dan penurunan ekspresi MHC-I dari 20% sampai tidak ada sebanyak 11 kasus (42,4%), sedangkan pada tipe karsinoma sel skuamosa dijumpai sebanyak 5 kasus (19,2%). Ekspresi MHC-I juga ditemukan menurun dari 75% hingga 50% sebanyak 9 kasus (34,6%) pada tipe karsinoma skuamosa dan 1 kasus (3,8) pada tipe adenokarsinoma. **Lampiran 5** menunjukkan gambaran intensitas ekspresi MHC-I pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa dan

adenokarsinoma. Berdasarkan Tabel 4.3 didapatkan nilai Fisher's Exact Test Exact Sig (2-sided) pada uji Chi-square yaitu 0.005 ($P < 0,05$) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel (H_0 ditolak).

4.2. Pembahasan

Kanker serviks disebabkan oleh infeksi *Human Papillomavirus* (HPV) yang dapat menghindari checkpoint inhibitor pada sistem imun. Mekanisme ini akan memengaruhi kerja dari produk penekan tumor seluler. Banyak kasus kanker serviks tidak merespon terapi immune checkpoint inhibitor seperti blokade PD-1/PD-L1 dan obat kemoterapi.

Tabel 4.1 menunjukkan histopatologi kanker serviks karsinoma sel skuamosa sebanyak 14 (53,8%) dan histopatologi kanker serviks adenokarsinoma 12 (46,2%). Sampel ini didapatkan dari RSUVE sebanyak 11 slide dan RSUD Dr. R. M. Djoelham sebanyak 15 slide. Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian retrospektif oleh Yujia *et al.* di China pada 60 wanita pengidap kanker. Empat puluh empat wanita diantaranya didiagnosis dengan kanker serviks karsinoma sel skuamosa.⁴¹ Terdapat pula sebuah studi kohort pada 36.310 pasien di China oleh Yifan *et al.* Yifan mendapatkan bahwa karsinoma sel skuamosa adalah jenis histologis yang paling umum ($n = 27.043$, 74,5%), diikuti oleh adenokarsinoma ($n = 7755$, 21,4%).⁴² Menurut *American Cancer Society*, perbedaan angka prevalensi yang menunjukkan bahwa karsinoma sel skuamosa lebih tinggi daripada adenokarsinoma dikarenakan perkembangan kanker karsinoma sel skuamosa berhubungan dengan terdapatnya zona transformasi sel yang tidak matang pada ektoserviks. Hal ini memudahkan terpaparnya HPV karena letak sel ektoserviks dibagian terluar serviks.⁴³ Kurangnya aksesibilitas anatomi jaringan endoserviks dianggap pula sebagai penyebab berkurangnya tingkat deteksi dan presentasi adenokarsinoma.⁴⁴

Berdasarkan Tabel 4.2 menunjukkan bahwa distribusi pasien berdasarkan ekspresi MHC-I tidak ada efek–sedikit, 20% perubahan ditemukan pada 16 sampel (61,5%) dan 10 sampel lainnya (38,5%) ditemukan ekspresi MHC-I sedang, 50% perubahan–baik, 75% perubahan. Hasil ini sesuai dengan berbagai literatur yang menyatakan bahwa terdapat penurunan/kehilangan ekspresi MHC-I

pada sejumlah kanker. Seperti pada hasil penelitian yang dilakukan di-Virginia pada tahun 2020 oleh Megan E. Megan mengatakan terdapat kehilangan ekspresi MHC-I klonal maupun total pada sel karsinoma skuamosa sebanyak lebih dari sepertiga (35,5%).¹² Dhatchinamoorthy menjelaskan besarnya angka kehilangan dan penurunan MHC-I dikarenakan oleh stadium kanker yang tinggi. Tetapi terdapat kelemahan pada penelitian ini dimana hanya diasosiasikan pada kanker serviks HPV *associated*. Hilang dan menurunnya ekspresi MHC-I ini dikarenakan oleh beberapa mekanisme seperti mutasi dan delesi gen struktural pada jalur presentasi antigen seperti pada penelitian.¹³

Pada penelitian ini ditemukan bahwa terjadi penurunan ekspresi MHC-I sebanyak tidak ada efek—sedikit, 20% perubahan pada tipe adenokarsinoma yaitu 11 kasus (42,4%) sehingga memudahkan sel untuk merubah kerja sistem imun sehingga dapat lolos dari respons imun sel T dengan cara *menghambat immune checkpoints*.^{45,46} Hilangnya presentasi antigen MHC-I akan membuat kanker kurang terlihat oleh sistem kekebalan tubuh sehingga mengganggu kontrol tumor tersebut oleh sel T CD8.

Kehilangan MHC-I mewakili indikator prognostik yang buruk dan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi sesuai dengan penelitian oleh Hu di Cina. Hu menyatakan bahwa pasien dengan adenokarsinoma memiliki *overall survival* dan *disease-free survival* lebih buruk daripada pasien dengan karsinoma sel skuamosa.⁴⁷

Berdasarkan hasil analisis statistik dijelaskan pada Tabel 4.3 dimana hasil penelitian ini mendukung hipotesis awal yaitu ditemukan adanya hubungan bermakna antara antara ekspresi imunohistokimia MHC-I dengan kejadian kanker serviks ($p\text{-value}=0,005$). Hal ini menjelaskan bahwa pada pasien kanker serviks yang dilakukan pemeriksaan histopatologi maka akan ditemukan penurunan/hilangnya ekspresi MHC-I dengan proporsi yang berbeda. Penurunan dan hilangnya ekspresi MHC-I juga dapat dikaitkan dengan prognosis pasien.¹³

Berbeda dengan MHC-I, sudah ada uji klinis *anti-PD-L1* sebagai imunoterapi pengobatan kanker serviks. Namun keberhasilannya didasarkan pada adanya mekanisme presentasi antigen tumor yang membutuhkan MHC-I untuk

pengenalan kekebalan. Jika ekspresi MHC-I hilang, tumor berhenti menampilkan antigen dan oleh karena itu tidak dapat ditargetkan oleh sel T sitotoksik. Upaya untuk mengenalkan tumor ke sel T sitotoksik dengan menargetkan PD-1/PDL1 atau jalur penghambatan kekebalan lainnya, dapat menjadi sia-sia tanpa adanya MHC-I.^{12,13}

Riset ini memberi kemanfaatan pada dunia kedokteran dengan ditemukannya teori immunoregulasi ekspresi MHC-I pada kanker serviks dan terbukti berpeluang untuk dikembangkan sebagai salah satu pertimbangan pengobatan berbasis imunologi dan tertarget langsung pada protein yang dilemahkan oleh virus, tentu saja dengan uji praklinis dan klinis yang valid.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data tentang hubungan gambaran hubungan antara ekspresi imunohistokimia MHC-I dengan kejadian kanker serviks dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Terdapat hubungan antara hilangnya atau penurunan ekspresi MHC-I pada histopatologi kanker serviks.
2. Ekspresi MHC-I yang ditemukan pada pemeriksaan sampel terbanyak adalah tidak ada efek – sedikit, 20% perubahan dengan jumpal 16 sampel dibandingkan dengan ekspresi MHC-I sedang, 50% perubahan–baik, 75% perubahan sebanyak 10 sampel.
3. Pasien kanker serviks tipe adenokarsinoma memiliki penurunan ekspresi MHC-I yang lebih sedikit dibandingkan tipe karsinoma sel skuamosa bahkan sampai terjadi kehilangan ekspresi. Maka pasien kanker serviks tipe adenokarsinoma memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien dengan tipe karsinoma sel skuamosa

5.2. Saran

Penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan variasi data yang lebih banyak agar dapat menghasilkan cakupan data yang lebih lebar. Untuk peneliti berikutnya dapat menggunakan penelitian ini sebagai referensi dan perlu dikembangkan sebagai salah satu pertimbangan pengobatan berbasis imunologi dengan uji praklinis dan klinis yang valid agar dapat diaplikasikan sebagai terapi pengobatan kanker, khususnya kanker serviks. Serta sebagai biomarker untuk menentukan prognosis maupun stadium klinis pada pasien yang didiagnosis kanker serviks.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organisation. *Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem and Its Associated Goals and Targets for the Period 2020 – 2030*. Vol 2.; 2020.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cervix uteri factsheet. *Globocan*. 2020;419:1-10. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&gr.
3. Masuda T, Ito H, Hirata J, Sakaue S, Ueda Y, Kimura T. Fine Mapping of the Major Histocompatibility Complex Region and Association of the HLA-B*52:01 Allele with Cervical Cancer in Japanese Women. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):1-9. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.23248
4. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim Khalil A, Baussano I, Shah ASV. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Heal*. 2021;9(2):e161-e169. doi:10.1016/S2214-109X(20)30459-9
5. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination - Review of Current Perspectives. *J Oncol*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/3257939
6. Fernandes A, Viveros-Carreño D, Hoegl J, Ávila M, Pareja R. Human papillomavirus-independent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(1):1-7. doi:10.1136/ijgc-2021-003014
7. World Health Organization. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours. International Agency for Research on Cancer. doi:10.1055/a-1545-4279
8. Nesterova AP, Yuryev A, Klimov EA, Zharkova M. *Disease Pathways: An Atlas of Human Disease Signaling Pathways*. Netherlands: Elsevier

- Science; 2019.
<https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=sKO3DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=%22mhc+1%22%7C%22mhc+i%22+loss+hpv+cervical+cancer&ots=JsrQHMQG8z&sig=JVZJbpz-Xm15uil9aWpv6hDkBFc>.
9. Guo L, Hua K. Cervical cancer: Emerging immune landscape and treatment. *Onco Targets Ther.* 2020;13:8037-8047. doi:10.2147/OTT.S264312
 10. Gheit T. Mucosal and cutaneous human papillomavirus infections and cancer biology. *Front Oncol.* 2019;9(MAY). doi:10.3389/fonc.2019.00355
 11. Gameiro SF, Zhang A, Ghasemi F, Barrett JW, Nichols AC, Mymryk JS. Analysis of class I major histocompatibility complex gene transcription in human tumors caused by human papillomavirus infection. *Viruses.* 2017;9(9). doi:10.3390/v9090252
 12. Dibbern ME, Bullock TN, Jenkins TM, Duska LR, Stoler MH, Mills AM. Loss of MHC class i expression in HPV-associated cervical and vulvar neoplasia: A potential mechanism of resistance to checkpoint inhibition. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(9):1184-1191. doi:10.1097/PAS.0000000000001506
 13. Dhatchinamoorthy K, Colbert JD, Rock KL. Cancer Immune Evasion Through Loss of MHC Class I Antigen Presentation. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.636568
 14. Xia C, Liu C, He Z, Cai Y, Chen J. Metformin inhibits cervical cancer cell proliferation by modulating PI3K/Akt-induced major histocompatibility complex class I-related chain A gene expression. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):1-13. doi:10.1186/s13046-020-01627-6
 15. Fadare O, Roma AA. *Atlas of Uterine Pathology*. Germany: Springer International Publishing; 2019. doi:10.1007/978-3-030-17931-1_8
 16. Rinata E. *Buku Ajar Genetika Dan Biologi Reproduksi*. (Mukhoddim S, ed.). UMSIDA Press; 2020. doi:10.21070/2020/978-623-6833-96-4
 17. Cancer Research UK. What is cervical cancer? Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cervical-cancer/about>.

Published 2020.

18. Thompson L. The Uterus. Teach Me Anatomy. <https://teachmeanatomy.info/pelvis/female-reproductive-tract/uterus/>.
Published 2019.
19. Brelje TC, Sorenson RL. Histology Guide. Department of Genetics, Cell Biology and Development. <https://www.histologyguide.com/slideview/MHS-207-cervix/18-slide-1.html>. Published 2021. Accessed July 16, 2022.
20. Brelje TC, Sorenson RL. Chapter 18 - Female Reproductive System. Histology Guide. <https://www.histologyguide.com/slideview/MHS-207-cervix/18-slide-1.html>. Published 2021.
21. Moses S. *Gynecology Book*. Family Practice Notebook; 2022. https://fpnotebook.com/gyn/Anatomy/CrvxAntmy.htm#fpnContent-panel-id_3.
22. Olusola P, Banerjee HN, Philley J V., Dasgupta S. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities. *Cells*. 2019;8(6):14-16. doi:10.3390/cells8060622
23. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(S1):28-44. doi:10.1002/ijgo.13865
24. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR. Cervical cancer, version 3.2019. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2019;17(1):64-84. doi:10.6004/jnccn.2019.0001
25. Hasugian SA, Lubis K, Doan H V. Profile of Histopathology of Cervical Cancer Tissues in Patients of the Dr Pirngadi Medan Hospital. *J Biosains*. 2020;6(3):90. doi:10.24114/jbio.v6i3.19607
26. Wahidin M, Febrianti R, Susanty F. Burden of Cervical Cancer in Indonesia: Findings From the Global Burden of Disease Study 1990–2017. 2020;22(Ishr 2019):213-217. doi:10.2991/ahsr.k.200215.040
27. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev*. 2020;8(1):28-37.


- doi:10.1016/j.sxmr.2019.09.005
28. Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(2):166-174. doi:10.1016/j.soncn.2019.02.003
 29. Jain MA, Limaiem F. Cancer, Cervical Intraepithelial Squamous Cell Lesion. *StatPearls.* 2020:1-14.
 30. NCCN. NCCN Guidelines for Patients: Cervical Cancer. 2022:19. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
 31. Schulte E, Schunke M and, Udo Schumacher. *Prometheus Atlas Anatomi Manusia Organ Dalam.* 5th ed. Jakarta; 2014. <http://repository.uki.ac.id/1836/3/PrometheusAtlasAnatomiManusia.pdf>.
 32. Vegunta S, Files JA, Wasson MN. Screening Women at High Risk for Cervical Cancer: Special Groups of Women Who Require More Frequent Screening. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(8):1272-1277. doi:10.1016/j.mayocp.2017.06.007
 33. CAP Foundation. Key Terms Related to Your Cervical Health. 2022. <https://foundation.cap.org/wp-content/uploads/facts-about-cervical-cancer.pdf>.
 34. Syler LB, Stobaugh CL, Foulis PR, Carlton GT, DeLand LA, Borkowski AA. Cervical Cancer Screening in South Florida Veteran Population 2014-2020: Cytology and High-Risk HPV Correlation and HPV Epidemiology. 2021. doi:10.1101/2021.06.10.21258483
 35. Singh AN, Rous B, Ganesan R. 2018 FIGO Staging System for Cervical cancer : Summary and comparison with 2009 FIGO Staging System. 2018.
 36. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* Vol 8. B. O’Sulli. UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL; 2017. doi:10.1054/bjom.1999.0055
 37. Garrido F. MHC/HLA Class I Loss in Cancer Cells. *Adv Exp Med Biol.* 2019:15-78. doi:10.1007/978-3-030-17864-2_2
 38. Gallo A, Bulati M, Miceli V, Amodio N, Conaldi PG. Non-coding RNAs:

- Strategy for viruses' offensive. *Non-coding RNA*. 2020;6(3):1-18. doi:10.3390/NCRNA6030038
39. Pangribo S. Beban Kanker di Indonesia. *Pus Data Dan Inf Kesehatan Kementerian Kesehatan RI*. 2019:1-16.
 40. Rai PD, Vagha S, Shukla S, Bhake A. Comparison of Various Scoring Systems by Immunohistochemistry for Evaluating Hormone Receptors (Estrogen Receptor and Progesterone Receptor) in Carcinoma of Breast. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ*. 2020. doi:10.4103/jdmimsu.jdmimsu
 41. Kong Y, Zong L, Yang J, Wu M, Xiang Y. Cervical cancer in women aged 25 years or younger: A retrospective study. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2051-2058. doi:10.2147/CMAR.S195098
 42. Meng Y, Chu T, Lin S. Clinicopathological characteristics and prognosis of cervical cancer with different histological types: A population-based cohort study. *Gynecol Oncol*. 2021;163(3). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825821014517>.
 43. American Cancer Society. Cervical Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention Risk Factors. *Am Cancer Soc*. 2019:2. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention.html>.
 44. LY L, J W, L Z, JH L, Y Z. The Variable Characteristics of Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of Cervix in China. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(4):355-361. <https://sci-hub.se/10.1097/LGT.0000000000000408>.
 45. Qin Y, Ekmekcioglu S, Forget MA, Szekvolgyi L. Cervical cancer neoantigen landscape and immune activity is associated with human papillomavirus master regulators. *Front Immunol*. 2017;8(JUN):1-8. doi:10.3389/fimmu.2017.00689
 46. Wang RF, Wang HY. Immune targets and neoantigens for cancer immunotherapy and precision medicine. *Cell Res*. 2017;27(1):11-37. doi:10.1038/cr.2016.155
 47. Hu K, Wang W, Liu X, Meng Q, Zhang F. Comparison of treatment

outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix after definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):1-7. doi:10.1186/s13014-018-1197-5

LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Komisi Etik Penelitian Kesehatan



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 866KEPK/FKUMSU/2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Annissa Ambaravista Nasution
Principal in investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara


Dengan Judul
Title

"HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI IMUNOHISTOKIMIA MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX CLASS I DENGAN KEJADIAN KANKER SERVIKS"
"RELATIONSHIP BETWEEN MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX CLASS I IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION AND CERVICAL CANCER INCIDENCE"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 31 Agustus 2022 sampai dengan tanggal 31 Agustus 2023
The declaration of ethics applies during the periode Agustus 31 ,2022 until Agustus 31 2023



Medan, 31 Agustus 2022
 Ketua
 Dr. dr. Nurdady, M.K.T.

Lampiran 2. Surat Pelaksanaan Penelitian di Patologi Anatomi Universitas Sumatera Utara



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
 DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMI
JL. Universitas No. 1 Lt. 1 Gedung Abdul Hakim - Tel. & Fax (061) 8211746, Email : pa_fkusu@yahoo.com
 MEDAN — 20155 INDONESIA

Surat Keterangan Melaksanakan Penelitian
 Nomor : 17/UN5.2. 1. 1.1.8/PPM/2022

Yang bertandatangan dibawah ini :

Nama : Dr. dr. Lidya Imelda Laksmi, M.Ked(PA), SpPA(K)
 NIP : 19760110 200812 2 002
 Jabatan : Ketua Departemen Patologi Anatomi
 Fakultas Kedokteran USU

Dengan ini menjelaskan bahwa yang tersebut dibawah ini :

Nama : Annisa Ambaravista Nasution
 NIP/NIM*) : 1908260192
 Pekerjaan : Mahasiswa
 Institusi : Program Studi Kedokteran FK Universitas Muhammadiyah Sumut
 Judul Penelitian : "Hubungan antara Ekspresi Imunohistokimia Major Histocompatibility Complex Class I dengan Kejadian Kanker Serviks"
 Waktu Penelitian : 1 Nov 2022 s/d selesai

Benar telah melakukan prosesi Imunohistokimia jaringan Serviks dengan pewarnaan Imunohistokimia dengan jumlah 30 sampel di Departemen Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran USU.

Demikian surat keterangan ini kami perbuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

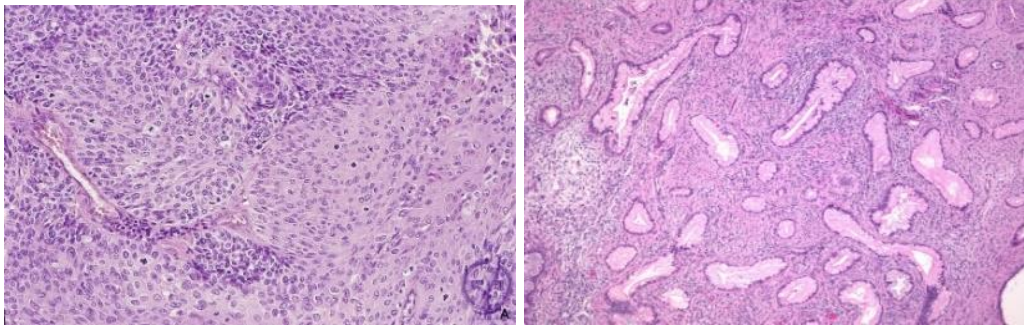
Medan, 23 November 2022
 Ka. Departemen Patologi Anatomi
 Fakultas Kedokteran USU

Dr. dr. Lidya Imelda Laksmi, M.Ked(PA), SpPA(K)
 NIP. 19760110 200812 2 002

Tembusan

1. Ka. Tempat Bekerja/Institusi/Unit
2. Yang bersangkutan
3. Arsip

Lampiran 3. Histopatologi Kanker Serviks


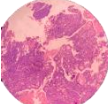
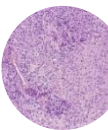
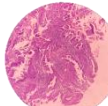


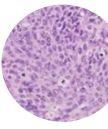
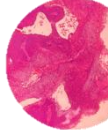
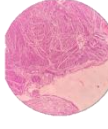
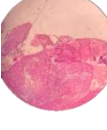


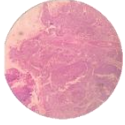
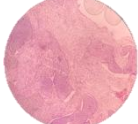
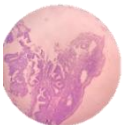
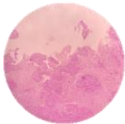
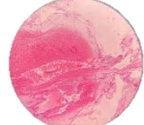
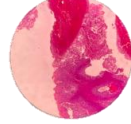

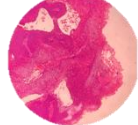



(a)

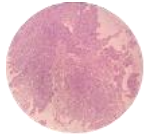
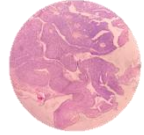
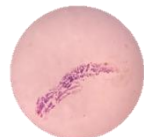
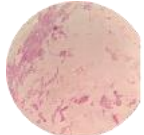

(b)

Histopatologi Kanker Serviks. (a) Kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa (HE, 400x), (b) Kanker serviks tipe adenokarsinoma (HE, 400x).

Lampiran 4. Diagnosis kanker Serviks

No	No Slide	Keterangan	Gambar
1	119	Non keratin sel skuamosa (moderate)	
2	260	Adenokarsinoma	
3	271	Non keratin sel skuamosa (moderate)	
4	365	Non keratin sel skuamosa (mild)	
5	387	Non keratin sel skuamosa (mild)	
6	393	Non keratin sel skuamosa (mild)	
7	401	Non keratin sel skuamosa (severe)	
8	423	Non keratin sel skuamosa (moderate)	
9	001	Adenokarsinoma	
10	354	Adenokarsinoma	

11	361	Adenokarsinoma	
12	3901	Adenokarsinoma	
13	4036	Adenokarsinoma	
14	4063	Non keratin sel skuamosa (mild)	
15	4173	Non keratin sel skuamosa (mild)	
16	4419	Non keratin sel skuamosa (mild)	
17	4538	Non keratin sel skuamosa (mild)	
18	4733	Non keratin sel skuamosa (moderate)	
19	4737	Non keratin sel skuamosa (mild)	
20	4744	Adenokarsinoma	
21	4801	Non keratin sel skuamosa (moderate)	

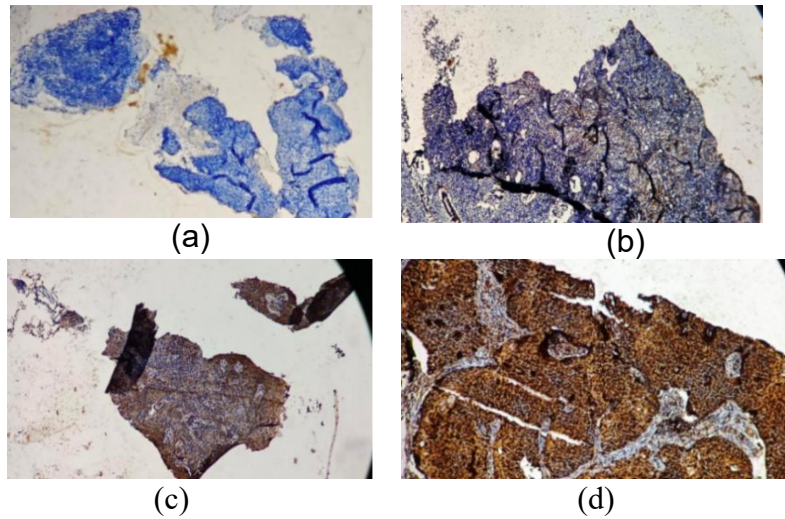
22	3578	Adenokarsinoma	
23	3905	Adenokarsinoma	
24	4137	Adenokarsinoma	
25	4226	Adenokarsinoma	
26	4822	Adenokarsinoma	

Lampiran 5. Hasil Ekspresi *Allred score* MHC-I

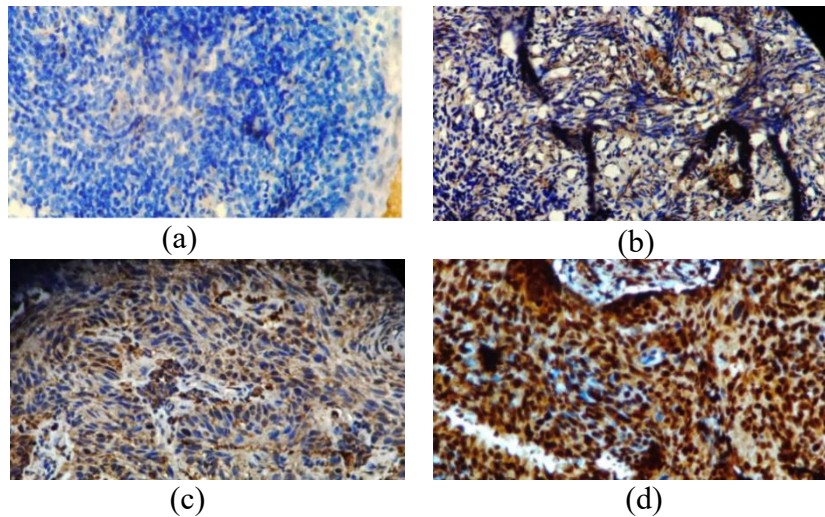
No Slide		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Rerata	Allred score	Kesimpulan
1195	Proporsi	5	5	4	5	4	3	2	3	5	5	4,6	6,7	Sedang, 50% perubahan
	Intensitas	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2,1		
2608	Proporsi	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0,5	1	Tidak ada efek
	Intensitas	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0,5		
271	Proporsi	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0,4	0,8	Tidak ada efek
	Intensitas	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0,4		
36521	Proporsi	5	5	5	4	4	3	2	3	5	5	4,1	6,3	Sedang, 50% perubahan
	Intensitas	3	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2,2		
387	Proporsi	0	0	1	1	0	0	1	2	0	0	0,5	1	Tidak ada efek
	Intensitas	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0,5		
393	Proporsi	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0,4	0,8	Tidak ada efek
	Intensitas	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0,4		
401	Proporsi	0	1	2	1	0	0	0	1	1	0	0,6	0,9	Tidak ada efek
	Intensitas	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0,3		
423	Proporsi	2	3	4	3	3	4	4	3	4	3	3,3	5,7	Sedang, 50% perubahan
	Intensitas	2	3	3	2	2	2	2	3	3	2	2,4		

001	Proporsi	0	1	2	1	1	0	0	1	1	0	0,7	1,2	sedikit, 20% perubahan.
	Intensitas	0	1	2	1	0	0	0	1	0	0	0,5		
354	Proporsi	0	1	2	1	0	0	0	1	1	0	0,6	0,9	Tidak ada efek
	Intensitas	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0,3		
361	Proporsi	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0,4	0,8	Tidak ada efek
	Intensitas	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0,4		
3901	Proporsi	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	8	Baik, 75% perubahan
	Intensitas	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		
4036	Proporsi	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0,4	0,8	Tidak ada efek
	Intensitas	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0,4		
4063	Proporsi	5	5	5	5	4	3	2	3	5	5	4,2	6,7	Sedang, 50% perubahan
	Intensitas	3	3	2	2	3	2	3	2	2	3	2,5		
4173	Proporsi	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	3,5	6,5	Sedang, 50% perubahan
	Intensitas	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		
4419	Proporsi	3	3	4	3	3	4	4	3	4	4	3,5	6,3	Sedang, 50% perubahan
	Intensitas	3	3	3	3	3	3	2	3	3	2	2,8		
4538	Proporsi	3	4	2	0	2	4	3	2	2	3	2,5	4,7	Sedang, 50% perubahan
	Intensitas	3	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2,2		

4733	Proporsi	3	3	4	3	3	4	4	3	4	4	3,5	5,9	Sedang, 50% perubahan
	Intensitas	2	3	3	2	2	2	2	3	3	2	2,4		
4737	Proporsi	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	7,9	Baik, 75% perubahan
	Intensitas	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2,9		
4744	Proporsi	0	0	1	1	0	0	1	2	0	0	0,5	1	Tidak ada efek
	Intensitas	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0,5		
4801	Proporsi	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0,4	0,8	Tidak ada efek
	Intensitas	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0,4		
3578	Proporsi	0	1	2	1	0	0	0	0	1	0	0,5	0,8	Tidak ada efek
	Intensitas	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0,3		
3905	Proporsi	0	0	1	2	1	0	0	0	1	0	0,5	1	Tidak ada efek
	Intensitas	0	0	1	2	1	0	0	0	1	0	0,5		
4137	Proporsi	0	0	1	2	1	0	0	0	1	0	0,5	1	Tidak ada efek
	Intensitas	0	0	1	2	1	0	0	0	1	0	0,5		
4226	Proporsi	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0,5	1	Tidak ada efek
	Intensitas	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0,5		
4822	Proporsi	0	1	2	1	0	0	0	1	1	0	0,6	0,9	Tidak ada efek
	Intensitas	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0,3		



Gambar intensitas ekspresi MHC-I pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa, (a) Skor 0 (IHK MHC-I, 400x), (b) Skor 1 (IHK MHC-I, 100x), (c) Skor 2 (IHK MHC-I, 100x), (d) Skor 3 (IHK MHC-I, 400x).



Gambar intensitas ekspresi MHC-I pada kanker serviks tipe adenokarsinoma, (a) Skor 0 (IHK MHC-I, 400x), (b) Skor 1 (IHK MHC-I, 400x), (c) Skor 2 (IHK MHC-I, 400x), (d) Skor 3 (IHK MHC-I, 400x).

Lampiran 6. Data Statistik SPSS

mhc 1 * kanker Crosstabulation

			kanker		
			scc	adeno	Total
mhc 1	tidak ada- 20	Count	5	11	16
		Expected Count	8.6	7.4	16.0
		% within mhc 1	31.3%	68.8%	100.0%
50-75		Count	9	1	10
		Expected Count	5.4	4.6	10.0
		% within mhc 1	90.0%	10.0%	100.0%
Total		Count	14	12	26
		Expected Count	14.0	12.0	26.0
		% within mhc 1	53.8%	46.2%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic		
			Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8.547 ^a	1	.003		
Continuity Correction ^b	6.346	1	.012		
Likelihood Ratio	9.513	1	.002		
Fisher's Exact Test				.005	.005
Linear-by-Linear Association	8.218	1	.004		
N of Valid Cases	26				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.62.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for mhc 1 (tidak ada-20 / 50-75)	.051	.005	.514
For cohort kanker = scc	.347	.163	.739
For cohort kanker = adeno	6.875	1.040	45.440
N of Valid Cases	26		

Frequencies**Notes**

Output Created		16-NOV-2022 16:35:40
Comments		
Input	Data	C:\Users\Asus\Documents\RESEARCH\PKM\Untitled1.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	26
Missing Value Handling	Definition of Missing Cases Used	User-defined missing values are treated as missing. Statistics are based on all cases with valid data.
Syntax		FREQUENCIES VARIABLES=X Y /ORDER=ANALYSIS.

Resources	Processor Time Elapsed Time	00:00:00.00 00:00:00.02
-----------	-----------------------------	----------------------------

Statistics

		Ekspresi MHC-I	Histopatologi Kanker Serviks
N	Valid	26	26
	Missing	0	0

Frequency Table

Ekspresi MHC-I

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	tidak ada- 20%	16	61.5	61.5	61.5
	50% - 70%	10	38.5	38.5	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

Histopatologi Kanker Serviks

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	scc	14	53.8	53.8	53.8
	adeno	12	46.2	46.2	100.0

Lampiran 7. Dokumentasi



(a)

(b)



(c)

(d)

(e)



(f)

(g)

Dokumentasi (a) bimbingan awal bersama dosen pembimbing (b) pemberian blok jaringan guna dilakukan pemeriksaan kepada Laboratorium Patologi anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara (c) pewarnaan imunohistokimia MHC-I (d) hasil pewarnaan MHC-I (e) hasil pewarnaan MHC-I (f) evaluasi interpretasi Allred Score (g) evaluasi histopatologi kanker serviks.