

`BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Serviks Uteri

II.1.1 Anatomi Serviks

Uterus adalah organ reproduksi wanita yang terdiri dari dua bagian utama yaitu corpus dan serviks. Septum inferior uterus yang relatif sempit, berbentuk silindris, dan memiliki panjang sekitar 2,5 cm pada wanita dewasa yang tidak hamil merupakan bagian serviks uteri. Serviks uteri akan dibagi menjadi dua bagian yaitu pars supravaginalis yang terletak diantara isthmus dan vagina, dan bagian pars vaginalis, yaitu bagian yang menonjol ke arah dalam vagina. Pars vaginalis yang membulat mengelilingi ostium uteri eksternal. Porsio adalah bagian serviks yang menonjol ke dalam vagina. Porsio uteri memiliki bagian bernama fornix yaitu refleksi dinding vaginal yang mengelilingi ekstoserviks. Fornix akan membagi puncak vagina menjadi fornix anterior (depan), fornix posterior (belakang), fornix dekstra (kanan), fornix sinistra (kiri) (L.Moore *et al*, 2013, hlm. 382-390).

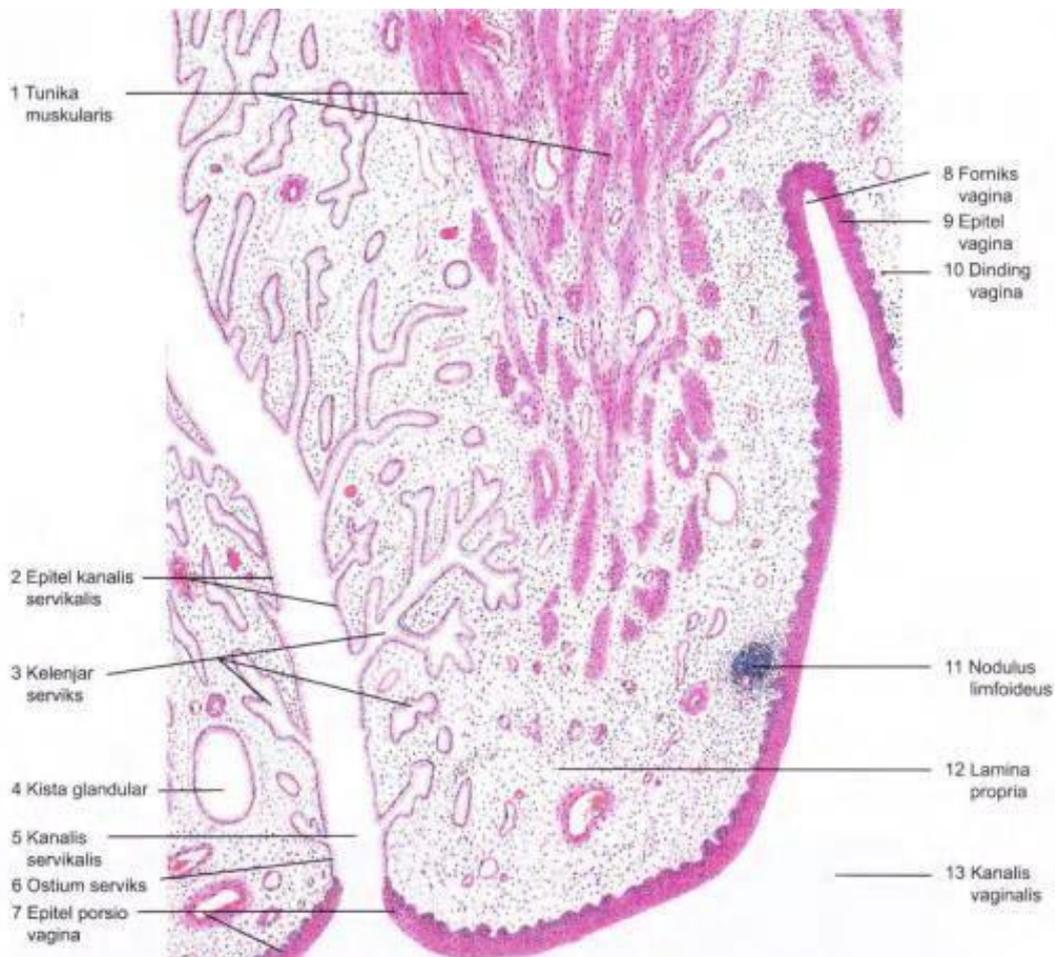
Jaringan ikat longgar akan memisahkan pars supravaginalis dari vesical di bagian anterior sedangkan ekskavasio rectouterina akan memisahkan pars supravaginalis dari rektum di bagian posterior. Regio serviks tempat canalis endoservikalis membuka ke dalam vagina disebut ostium externum. Kanal serviks merupakan saluran kelahiran yang untuk janin lewat pada akhir masa kehamilan (L.Moore *et al*, 2013, hlm. 382-390).

II.1.2 Histologi Serviks

Eksoserviks adalah bagian luar dari serviks menonjol ke arah permukaan vagina dan memiliki lapisan basal, tengah, dan permukaan. Dilapisi oleh epitel gepeng (skuamosa) berlapis yang kaya akan glikogen (Mescher, 2011, hml. 394)

Endoserviks adalah kanalis servikalis yang mengarah ke rongga endometrium. Lapisan mukosa endoserviks adalah epitel selapis silindris (kolumnar). Epitel serviks dilapisi oleh kelenjar serviks yang berbentuk tubular

bercabang yang meluas membentuk sudut terhadap kanalis servikalis ke dalam lamina propria sehingga menghasilkan mukus. Pengaruh hormon pada saat terjadinya siklus menstruasi menyebabkan terjadinya pembengkakan pada mukosa sehingga memengaruhi aktivitas kelenjar serviks. Mukus pada serviks memiliki peran penting dalam pembuahan dan kehamilan awal karena akan terjadi perubahan secara siklik. fase ovulasi, sekresi mukus mencapai jumlah terbanyak, konsistensi encer, sehingga mempermudah pergerakan sperma melalui uterus. Fase luteal akan menyebabkan peningkatan kadar progesteron yang tinggi membuat konsistensi mukus menjadi kental sehingga menghambat pergerakan sperma dan mikroorganisme ke dalam corpus uteri. Selama masa kehamilan, kelenjar serviks akan berproliferasi dan menyekresi sejumlah besar mukus kental yang membentuk suatu sumbat di kanalis endoservikalis.

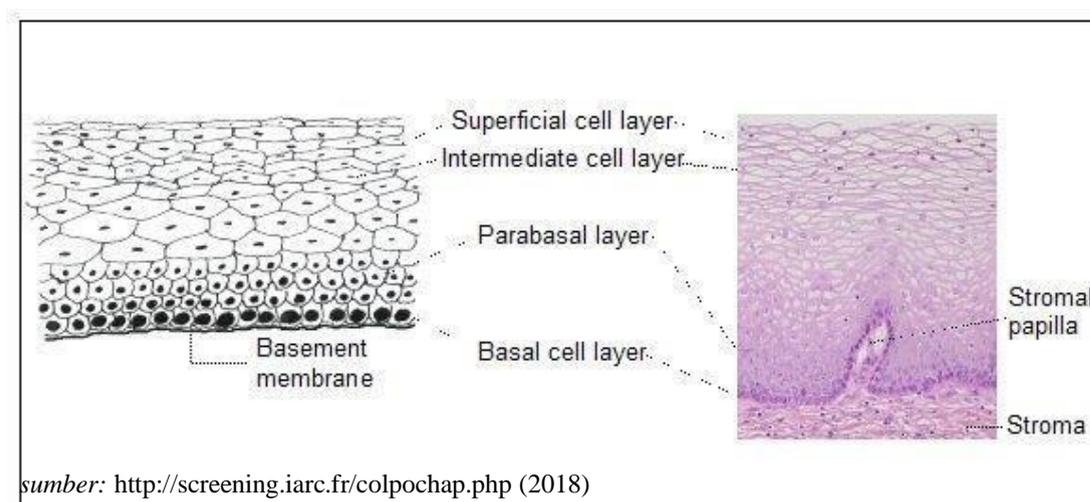


sumber: Atlas Histologi Difiore: Dengan Korelasi Fungsional (2011)

Gambar 2. Histologi Serviks. HE. 400x

Otot polos terdapat dibagian lebih dalam lapisan stroma endoserviks yang terutama terdiri atas jaringan ikat padat (fibrosa). Stroma endoserviks banyak terdapat limfosit dan leukosit yang berpenetrasi pada epitel berlapis untuk memperkuat pertahanan imun setempat terhadap mikroorganisme. Pada serviks terdapat zona transformasi (*transformation zone*) atau sering disebut *squamo-columnar junction* (SCJ), yaitu area pertemuan epitel kulomnar endoserviks dengan epitel skuamos ektoerviks (Eroschenko, 2010, hlm. 484-485; Mescher, 2011, hlm 394) .

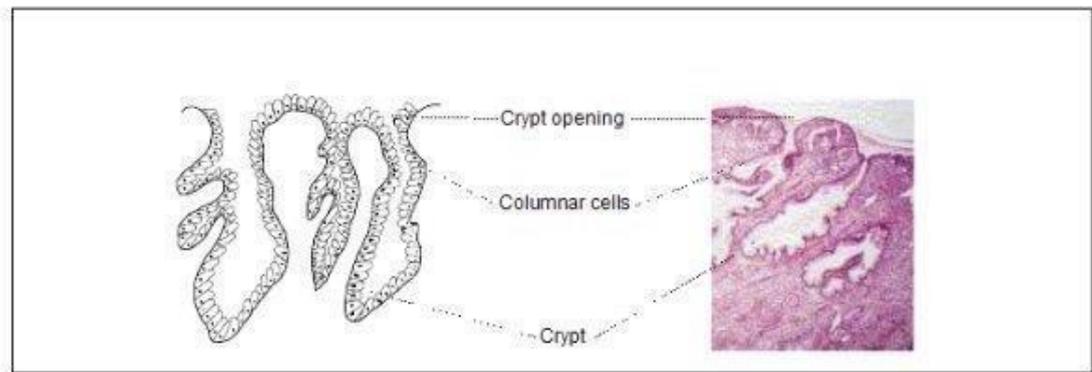
Epitel skuamosa ekoserviks memiliki empat lapisan. Lapisan basal terdiri dari sel-sel imatur dengan nukleus besar dan sitoplasma sedikit. Lapisan parabasal mencakup 2-4 baris sel-sel yang imatur memiliki mitosis normal untuk memberikan sel pengganti untuk epitel di atasnya. Lapisan tengah meliputi 4-6 baris sel dengan sitoplasma yang lebih besar, berbentuk polyhedral, memiliki ruangan interseluler tempat terjadinya diferensiasi produksi glikogen yang dapat diidentifikasi dengan mikroskop cahaya. Lapisan superfisial mencakup 5-8 baris sel pipih yang uniform, nukleusnya kecil dan sitoplasma berisi glikogen (S Berek, 2012)



sumber: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php> (2018)

Gambar 2. Lapisan epitel skuamosa. HE. 20x

Kanal endoserviks dilapisi oleh epitel kolumnar bermukus. Epitel kolumnar membentuk papiler yang menonjol ke lumen kanal. Invaginasi ke dalam substansi stroma serviks membentuk kriptus endoservikal (kelenjar endoserviks). kriptus invaginasi sedalam 5-8 mm dari permukaan serviks (IARC, 2018)



sumber: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php> (2018)

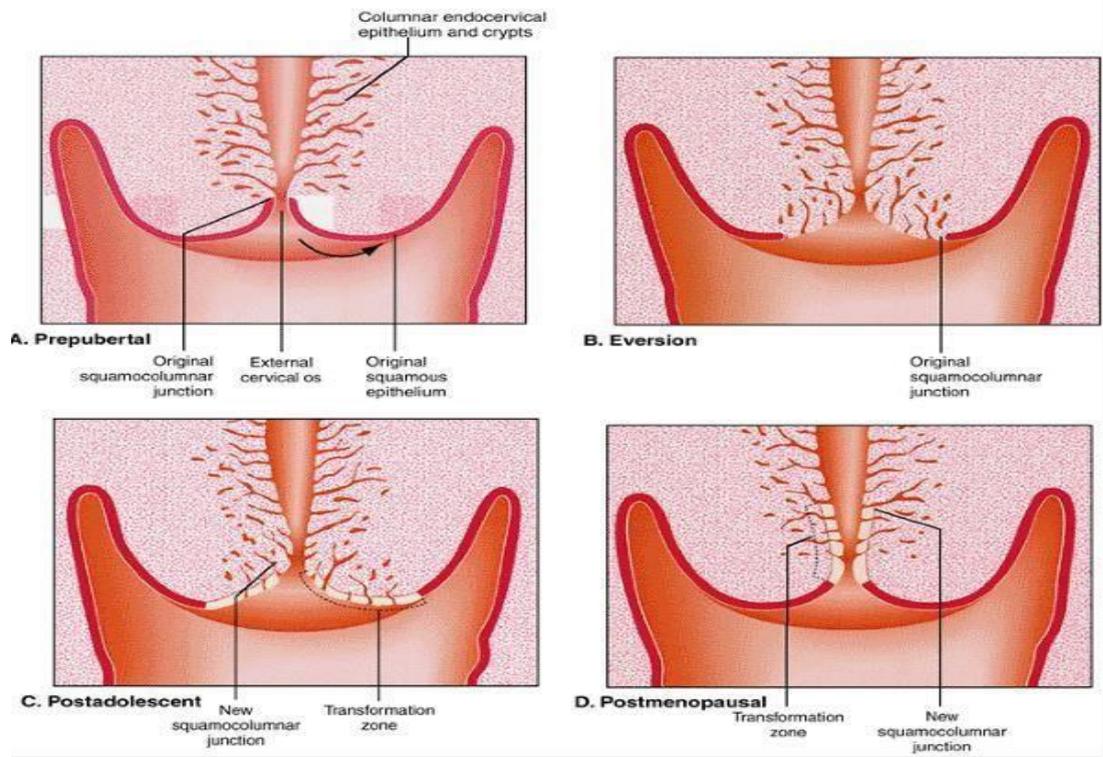
Gambar 3. Lapisan epitel kolumnar dan kriptus. HE. 10x

II.1.3 Perubahan Serviks

Selama proses perkembangannya sejak lahir sampai usia lanjut epitel serviks akan mengalami perubahan. Menyebabkan letak *squamocolumnar junction* (SCJ) akan berbeda seiring masa perkembangan. Saat lahir, ektoserviks dilapisi oleh epitel skuamosa. Pada masa pubertas, organ kelamin perempuan tumbuh di bawah pengaruh estrogen, terjadi proses eversi epitel kolumnar terjadi dimana serviks mengalami pertumbuhan ke bawah epitel silindris di bawah ostium ektoserviks, sehingga SCJ terletak pada permukaan pars vaginal terbuka ke lingkungan vagina. Kondisi ini disebut ektropion atau ektopi, yang terlihat sebagai ektoserviks yang tampak kemerahan pada pemeriksaan visual. Serviks pasca persalinan dipengaruhi oleh keasaman lingkungan vagina dimana itu adalah salah satu faktor yang mendorong perubahan metaplastik skuamosa, menggantikan epitel kolumnar yang terpapar dengan epitel skuamosa (Garcia, Klein and Schiller, 2012, hlm. 793).

Regenerasi epitel skuamos dan kolumnar terjadi saat dewasa menyebabkan epitel skuamos akan kembali melapisi seluruh ektoserviks dan letak SCJ kembali ke tempat awal seperti yang tampak pada gambar 4(c). Sedangkan pada serviks pascamenopause seperti gambar 4(d), epitel kolumnar dari endoservikal ektopion mengalami metaplasia skuamosa, dan *squamocolumnar junction* baru terletak di ostium internal. Zona transformasi sekarang ditarik ke dalam kanal serviks,

seringkali membuatnya tidak dapat diakses untuk pemeriksaan kolposkopik (Garcia, Klein and Schiller, 2012, hlm. 793).



sumber: RUBIN'S PATHOLOGY: Clinicopathologic Foundations of Medicine (2012)

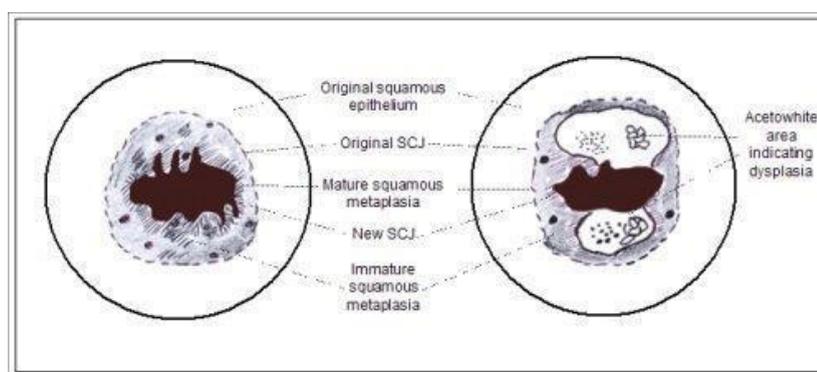
Gambar 4. Perubahan Zona Transformasi (a) zona transformasi masa pubertas (b) proses eversi (c) zona transformasi dewasa (d) zona transformasi setelah menopause

Ektropion atau ektopi didefinisikan sebagai adanya epitel kolumna endoserviks tampak pada ektoserviks. terlihat sebagai area kemerahan besar pada ektoserviks yang mengelilingi os eksternal serviks. Eversi epitel kolumnar lebih menonjol pada mulut bagian anterior dan posterior ektoserviks dan lebih sedikit pada bagian lateral. Ini adalah kejadian fisiologis normal dalam kehidupan seorang wanita. Kadang-kadang epitel kolumnar meluas ke forniks vagina. Ini adalah wilayah di mana transformasi fisiologis untuk metaplasia skuamosa, serta transformasi abnormal dalam karsinogenesis serviks, terjadi (IARC, 2018).

Penggantian fisiologis dari epitel kolumnar dengan epitel skuamosa yang baru terbentuk disebut metaplasia skuamosa. Lingkungan vagina bersifat asam selama masa reproduksi dan selama kehamilan. Keasaman memiliki peran dalam metaplasia skuamosa. Ketika sel-sel akan dihancurkan oleh keasaman vagina,

epitel kolumnar di daerah ektropion, akhirnya digantikan oleh epitel metaplastik yang baru terbentuk. Sel-sel ini berproliferasi menghasilkan hiperplasia sel cadangan dan akhirnya membentuk epitel skuamosa metaplastik (IARC, 2018).

Beberapa sisa sel kolumnar atau vakuola lendir terlihat pada epitel metaplastik matang. Metaplasia skuamosa adalah proses reversibel, epitelium yang mengalami transformasi (sekarang bersifat skuamosa) dapat kembali ke epitel kolumnar apabila pemicunya dihilangkan atau penyebab jejasnya ringan. Proses metaplastik pada serviks kadang-kadang disebut sebagai metaplasia tidak langsung, karena sel-sel kolumnar tidak berubah menjadi sel-sel skuamosa, tetapi digantikan oleh sel-sel cadangan kubus sub-kolumnar yang berproliferasi. Pengembangan lebih lanjut dari epitel metaplastik yang baru dapat mengalami perubahan dua bentuk. Epitel dapat berkembang menjadi epitel skuamosa metaplastik matang yang mirip dengan epitel skuamosa asli yang mengandung glikogen. Selain itu dapat juga terbentuk epitel yang iregular dan displastik. Beberapa jenis *Human Papilloma Virus* (HPV) onkogenik tertentu dapat secara terus-menerus menginfeksi sel-sel metaplastik basal skuamosa yang belum dewasa dan mengubahnya menjadi sel-sel atipikal dengan kelainan nukleus dan sitoplasma. Proliferasi yang tidak terkontrol dan perluasan sel-sel atipikal ini dapat mengarah pada pembentukan epitelium displastik abnormal yang dapat kembali ke normal, menetap sebagai displasia atau berkembang menjadi kanker invasif setelah beberapa tahun (IRAC, 2018)



sumber: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php>

Gambar 5. Atipikal Zona Transformasi

II.2 Kanker Serviks

II.2.1 Definisi

Menurut kamus kedokteran Dorland, karsinoma adalah pertumbuhan sel-sel epitel baru yang bersifat ganas yang cenderung menginfiltrasi jaringan di sekitarnya sehingga bisa menimbulkan metastasis. Kanker serviks adalah keganasan yang terdapat pada jaringan serviks, yaitu bagian terendah dari rahim yang menempel pada puncak vagina. Jenis kanker serviks terbanyak berasal dari sel skuamosa, yaitu sel gepeng yang melapisi leher rahim. Kanker serviks sel skuamosa terbentuk di zona transformasi diawali dengan menginvasi bagian stroma kemudian berkembang hingga tumor yang jelas terlihat mengelilingi orifisium (Kumar *et al.*, 2010).

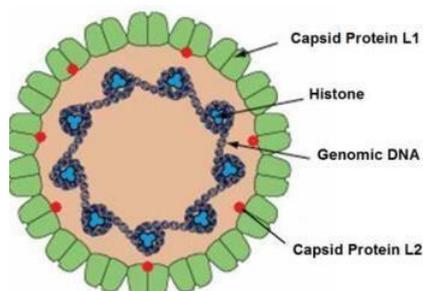
II.2.2. Epidemiologi

Sampai saat ini, di seluruh dunia, kanker serviks menempati urutan kedua di antara semua keganasan setelah kanker payudara di kalangan wanita di seluruh dunia. Secara umum, insiden yang lebih tinggi ditemukan di negara-negara berkembang (Fallis, A.G8. Hoffman, Barbara L, 2013). Kanker serviks adalah penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi pada tahun 2013 sebesar 0,8% kasus dari 1,4% prevalensi kanker di seluruh Indonesia (Infodatin Kemenkes RI, 2015, hlm. 4).

Subtipe histologi kanker serviks invasif yang paling banyak adalah kanker sel skuamosa (SCC) dengan prevalensi 80-85% dari seluruh kejadian kanker serviks di dunia. Jenis adenokarsinoma (ADC) menempati urutan kedua subtipe kanker serviks terbanyak. Kanker ini berasal dari epitel kelenjar dan tumor yang berkembang dari lesi prekursor dengan prevalensi sebesar 15-20% dari semua kejadian kanker serviks. Sedangkan untuk subtipe yang cukup jarang adalah kanker adenoskuamosa dan neuroendokrin karsinoma sebanyak 5% dari keseluruhan kasus (IARC HPV Information Centre, 2018). Mortalitas yang disebabkan kanker serviks di Indonesia sebanyak 7,7 kasus per 100.000 wanita (IARC, 2018).

II.2.3 Etiologi

Human Papilloma Virus (HPV) memiliki peran sebagai faktor pencetus kanker serviks. *HPV* merupakan virus DNA beruntai ganda, berukuran 8000 pasang basa, berbentuk ikosahedral dengan ukuran 55 nm. Setiap kapsid terdiri dari 72 Kapsomer. Genom *HPV* dibagi menjadi tiga bagian fungsional, bagian awal (E) menyandikan tujuh protein viral yang memiliki fungsi dalam replikasi virus dan onkogenesis (E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8). Bagian akhir (L) yang mengkodekan dua virus protein struktural L1 dan L2, yang membentuk kapsid virus. Dan bagian *long control region (LCR)* dan *upstream regulatory region (URR)* yang memiliki fungsi regulasi dari transkripsi gen virus E6 dan E7 (Graham, 2017). L1 pada permukaan *HPV* berperan sebagai ligan yang nanti akan berikatan dengan epitel lapisan basal (Suwiyoga, Budiana and Winata, 2014). *HPV* menginfeksi sejumlah permukaan kulit dan mukosa. Virus ini akan menyebabkan proliferasi pada permukaan epidermal dan mukosa (Ramakrishnan *et. al*, 2015)



sumber: *Human Papillomavirus: Biology and Pathogenesis* (2012)

Gambar 6. Struktur *Human Papilloma Virus*

Lebih dari 100 serotipe *HPV* diketahui, sepertiga di antaranya menyebabkan lesi saluran genital (Kemnekes RI, 2015, hlm. 8). Beberapa strain *HPV* adalah faktor etiologi utama untuk kanker sel skuamosa di saluran kelamin wanita. Tipe 16, 18, 31, dan 45 adalah serotipe yang paling umum dikaitkan dengan neoplasia intraepitel dan kanker invasif (Garcia, Klein and Schiller, 2012, hlm 797). Penyebab terbanyak dari kejadian kanker serviks adalah sub tipe 16 dan 18. Tipe *HPV* 16 60% menjadi penyebab dari semua kasus kanker serviks, dan tipe *HPV* 18 menjadi penyebab 10% dari keseluruhan kasus sedangkan tipe *HPV* yang lainnya berkontribusi kurang dari 5% dari seluruh kasus. Selain itu infeksi *HPV*

juga harus ditunjang dengan berbagai macam faktor-faktor resiko (Kumar *et al.*, 2010).

II.2.4 Faktor-Faktor Resiko

Kejadian kanker serviks dipengaruhi oleh beberapa faktor-faktor risiko yang mendukung faktor utama yaitu HPV antara lain:

a. Usia

Semakin bertambahnya umur seseorang maka bertambah lama waktu pemaparan terhadap karsinogen. Selain itu bertambahnya usia menyebabkan menurunnya sistem kekebalan tubuh manusia (Kumar *et. al*, 2010). Dibandingkan dengan keganasan ginekologi lainnya, kanker serviks berkembang pada populasi usia wanita yang lebih awal. *National Cervical Screening Programme* menunjukkan peningkatan kasus kanker serviks dimulai pada kelompok wanita usia 30-34 di tahun 2013, sedangkan pada tahun 2014 peningkatan prevalensi pindah ke kelompok wanita usia 25-29 (Smith *et. al*, 2017). Prevalensi puncak kejadian kanker serviks terjadi pada wanita usia 40-70 tahun. (IARC, 2017).

b. Jumlah paritas

Paritas merupakan salah satu penyebab resiko kanker serviks. Wanita yang mempunyain anak lebih dari dua orang dengan jarak persalinan yang terlalu dekat mengalami trauma berulang pada jalan lahir yang dapat menyebabkan perubahan abnormal sel pada epitel serviks yang dapat berkembang menjadi keganasan. Hal ini berhubungan dengan pada saat masa kehamilan kadar esterogen yang tinggi menyebabkan sel-sel skuamosa bertingkat dari ektoserviks mengalami perubahan metaplastik menjadi epitel kolumnar sederhana yang sama dengan endoserviks. Hal ini disebut eversi serviks dimana perubahan zona transisi kearah ektoserviks. Lesi pada serviks akibat trauma berulang akibat melahirkan dan metaplasia sel yang terjadi pada zona-T menyebabkan serviks rentan terhadap infeksi HPV (Hidayat *et. al*, 2014). Sel metaplasia memiliki lebih banyak reseptor esterogen dan progesteron dibanding dengan epitel squamosa normal, sehingga lebih sensitif terhadap induksi karsinogenesis (Fernandes *et al*, 2012).

c. Usia pertama melakukan hubungan seksual

Hasil penelitian yang dilakukan *IARC* menunjukkan salah satu yang mempengaruhi kejadian kanker serviks adalah usia dini melakukan hubungan seksual. Wanita yang mulai berhubungan seksual pada usia muda (< 20 tahun) lebih berisiko terhadap kanker serviks, karena ketidakmatangan serviks secara biologis pada usia muda proses metaplasia sel skuamosa sangat meningkat (Ningsih, Pramono and Nurdianti, 2016).

Sel epitel yang mengalami metaplasia mengalami perubahan pematangan ekspresi beberapa filamen dan keratin yang rapuh. Pada usia dini melakukan hubungan seksual, keadaan sel skuamosa belum matang sehingga keratinosit pada *squamocolumnar junction* lebih rentan terhadap trauma minimal akibat melakukan hubungan seksual memudahkan HPV untuk menginfeksi sel basal (Louie *et al.*, 2009).

d. Penggunaan kontrasepsi hormonal

Kontrasepsi hormonal diduga faktor penyebab peningkatan risiko kanker serviks karena jaringan serviks merupakan salah satu sasaran yang disukai oleh hormon steroid perempuan. Reseptor estrogen sangat diekspresikan di mukosa endoserviks tanpa memandang fase siklus menstruasi. Penggunaan kontrasepsi hormonal menyebabkan terjadinya hiperplasia mikroglandular pada endoserviks sehingga kelenjar menjadi lebih rentan terhadap infeksi HPV dan terjadinya perubahan pada sel-sel kelenjar endoserviks (Gadducci *et.al*, 2011).

Hormon juga memiliki efek permisif untuk pertumbuhan kanker serviks, dengan menginduksi metaplasia sel sehingga memungkinkan sel menjadi rentan terhadap mutasi. Selain itu, estrogen bertindak sebagai agen anti-apoptosis yang memungkinkan proliferasi sel yang terinfeksi HPV onkogenik (Fallis, A.G8. Hoffman, Barbara L, 2013). Pengguna kontrasepsi oral pada wanita selama lebih dari 5 tahun masa penggunaan memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker serviks jenis adenokarsinoma dibandingkan jenis karsinoma sel skuamosa (Berrington, 2007)

e. Merokok

Merokok mempengaruhi proses karsinogenesis pada serviks disebabkan karena beberapa mekanisme molekuler. *Deoxyribonucleic acid* (DNA) dalam

epitel serviks dapat mengalami perubahan akibat dari paparan langsung nikotin, kotinin dan produk metabolit lainnya yang terdapat dalam rokok. Rokok memiliki kandungan berisi benzo (a) pyrene (BaP), nikotin, dan derivat nikotin yaitu 19 nitrosamines 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone terdapat didalam mukus yang dihasilkan serviks pada perokok. BaP dalam rokok menyebabkan peningkatan kemampuan pertahanan kehidupan genom virus HPV dalam sel epitel. Peningkatan DNA virus yang mengintegrasikan kedalam genom penjamu tertunjang sehingga sel yang mengalami mutasi dapat berkembang menjadi kanker. Nikotin dalam penggunaan jangka panjang akan berpengaruh dalam proses proliferasi, menghambat apoptosis, dan menstimulasi *vascular endothelial growth factor* dengan meningkatkan kepadatan microvessel (Moutinho, 2011).

Sel Langerhans yang mengalami penurunan jumlah sel pada serviks perokok menyebabkan ketidaknormalan pada sistem imun dari perokok. Fungsi sistem imun yang mengalami penurunan, mempengaruhi kemampuan tubuh untuk melawan virus HPV. (Moutinho, 2011). Selain itu merokok menyebabkan kelainan pada sistem kekebalan sistemik dan perifer perokok, yang mencakup produksi dari pro- dan anti- sitokin inflamasi yang tidak seimbang. Jumlah T limfosit sitotoksik mengalami peningkatan namun aktivitas limfosit T menurun, penurunan jumlah T helper dan natural killer limfosit, serta terjadi penurunan kadar imunoglobulin kecuali imunoglobulin E (IgE). Dari semua jenis kanker serviks, merokok memiliki asosiasi yang signifikan pada jenis karsinoma sel skuamosa kanker serviks, namun bukan pada adenokarsinoma (Fallis, A.G. Hoffman, Barbara L, 2013).

II.2.5 Patogenesis

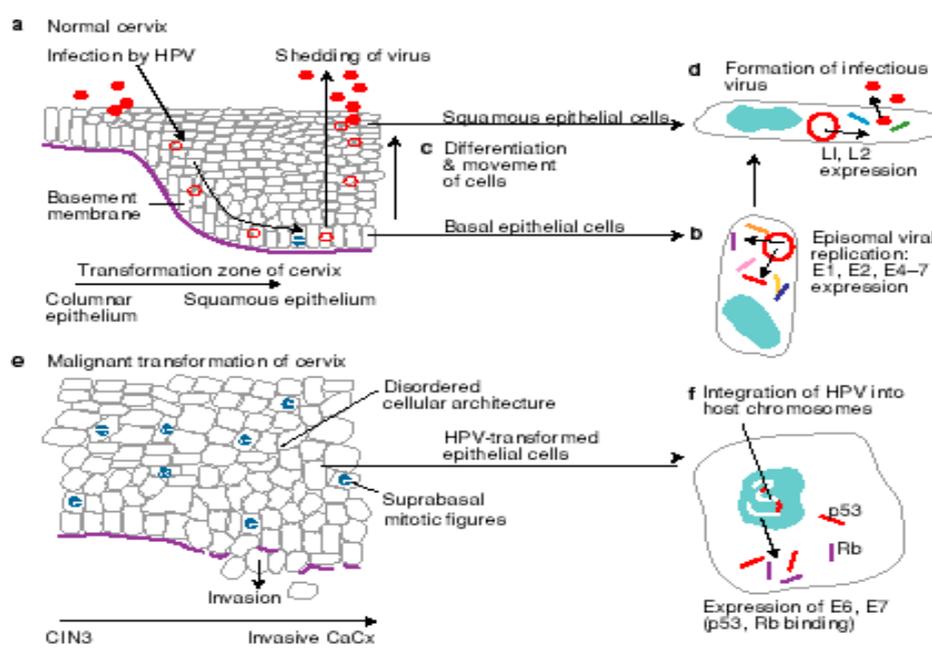
Penyebab kanker serviks adalah infeksi Human Papillomavirus (HPV) pada sel epitel serviks di daerah sambungan skuamo-kolumnar. HPV akan masuk kedalam sel epitel akibat adanya mikrolesi yang bisa disebabkan akibat trauma. Protein kapsid L1 pada HPV akan mengikat reseptor seluler yang terletak di permukaan membran basal. HPV memasuki sel dengan mekanisme endositosis kedalam sel. Terjadi diferensiasi keratinosit dan ekspresi protein HPV. Di dalam sel basal serviks protein replikasi HPV E1 dan E2 memungkinkan virus untuk

bereplikasi. Komponen protein E1 pada virus yang akan menyebabkan replikasi DNA virus serta E2 yang berperan dalam transkripsi dan proliferasi DNA genom virus selain itu E2 berfungsi akan memacu ekspresi pengeluaran E6 dan E7 (Graham, 2017). HPV bersifat kamufase antigen, E5 pada HPV berkontribusi dalam penghindaran dari sistem imun serta menghancurkan struktur sel yang sudah rusak akibat aktivitas E4 dimana E4 berperan dalam mengatur ekspresi gen akhir, mengendalikan pematangan virus, dan memfasilitasi pelepasan virion ke lendir mukosa serviks dan vagina (Fernandes. J *et al*, 2012). Hal ini mengakibatkan terjadinya re-infeksi dan infeksi viral yang pada akhirnya mendorong integrasi DNA HPV pejamu. Adanya protein E6 pada virus yang akan mengikat dan menurunkan protein penekan tumor yaitu p53 menyebabkan terbentuknya gen mutan yang dapat terus bertahan akibat kegagalan fungsi protein 53 (p53). Selain itu E6 menghambat apoptosis serta berinteraksi dengan protein respons imun bawaan yang berkontribusi menghindari kekebalan tubuh. Protein E7 berikatan dan menurunkan protein penekan tumor retinoblastoma (pRb).

Normalnya, pRb berikatan dengan factor transkripsi yaitu E2F, yang merupakan faktor transkripsi. E2F berfungsi dalam memberi sinyal bahwa proses siklus sel selanjutnya belum bisa dilakukan. Terhentinya ikatan Rb dengan E2F, menyebabkan teraktifasinya proses ekspresi gen dan E2F memberi sinyal agar siklus pembelahan sel akan diteruskan ke gen fase S (fase sintesa DNA) dan menyebabkan pembelahan sel neoplastik (Asiaf *et al.*, 2014).

Gen p53 merupakan protein tumor supresor gen yang terakumulasi apabila DNA mengalami kerusakan. Dalam keadaan normal, jaringan p53 dalam keadaan tidak aktif dan akan diaktifkan oleh semacam stress seluler. Bila ditemukan adanya kerusakan DNA, maka p53 akan mengaktifkan DNA repair gen serta menghentikan siklus sel pada G1 hingga kerusakannya bisa diperbaiki. Tidak hanya itu, p53 akan menginduksi terjadinya apoptosis yang akan menghancurkan sel yang rusak. Bila p53 mengalami mutasi, maka kerusakan DNA tidak akan terdeteksi, dan mengakibatkan proliferasi terjadi terus menerus pada sel yang mengalami mutasi serta kegagalan apoptosis menyebabkan pada pertumbuhan sel neoplastic (Asiaf *et al.*, 2014).

Terbentuknya gen mutan yang dapat terus bertahan akibat kegagalan fungsi protein 53 (p53) dan protein retinoblastoma (pRb). Ketika kedua protein ini gagal melakukan fungsinya sebagai akibat terbentuknya kompleks p53- E6 dan pRb-E7 maka gen mutan yang berupa gen kanker terus beproliferasi sehingga terbentuk sel kanker. (Fernandes. J *et al*, 2012).



Sumber: <https://www.google.com/search?q=patogenesis+hpv>

Gambar 7. Infeksi dan Replikasi HPV

II.2.6. Hubungan Faktor Resiko yang Mempengaruhi Kejadian Kanker Leher Rahim

Zona transformasi (TZ) atau *squamo-columnar junction* merupakan perbatasan antara epitel gepeng berlapis dari portio dengan epitel kolumnar dari endoserviks merupakan tempat timbulnya karsinoma. Serviks normal secara alami akan mengalami metaplasia, namun dengan masuknya gen mutagen dapat berkembang ke arah displasia. Displasia yang terjadi pada sel serviks bermula dari displasia ringan, sedang bahkan sampai berat. Faktor eksogen atau endogen spesifik untuk lingkungan anatomis di *squamocolumnar junction* dapat kondusif untuk infeksi HPV yang persisten. Trauma yang di sebabkan akibat hubungan seks atau trauma berulang pada jalan lahir akibat proses melahirkan dapat dianggap

sebagai langkah perubahan epitel skuamosa secara progresif (Fernandes *et al*, 2012).

Sel epitel yang mengalami metaplasia mengalami perubahan pematangan ekspresi beberapa filamen dan keratin yang rapuh. Fungsi keratin dan protein sitoskeletal lainnya adalah memberikan ketahanan terhadap trauma mekanik dan non-mekanis yang dapat menyebabkan sel ruptur dan mati. Pada usia dini melakukan hubungan seksual keadaan sel skuamosa belum matang, keratinosit pada *squamocolumnar junction* lebih rentan terhadap trauma sehingga mudah untuk HPV menginveksi sel basal (Louie *et al.*, 2009). Selain itu zona transformasi dengan metaplasia skuamosa memiliki lebih banyak reseptor esterogen dan progesterone dibanding dengan epitel skuamosa normal. Zona tranformasi lebih sensitif terhadap induksi karsinogenesis sel skuamosa oleh esterogen (Fernandes. J and Fernandes. T, 2012). Reseptor estrogen sangat diekspresikan di mukosa endoserviks tanpa memandang fase siklus menstruasi. Penggunaan kontrasepsi hormonal menyebabkan terjadinya hiperplasia mikroglandular pada endoserviks sehingga kelenjar menjadi lebih rentan terhadap infeksi HPV dan terjadinya perubahan bentuk pada sel-sel kelenjar endoserviks (Gadducci *et.al*, 2011)

Terjadinya ketidaknormalan sistem imun dari perokok disebabkan akibat penurunan jumlah sel Langerhans pada epitel serviks perokok. Fungsi sistem imun yang mengalami penurunan ini mempengaruhi kemampuan tubuh untuk melawan virus HPV. (Moutinho, 2011). Selain itu merokok menyebabkan kelainan pada sistem kekebalan sistemik dan perifer perokok, yang mencakup produksi dari pro dan anti- sitokin inflamasi yang tidak seimbang. Jumlah T limfosit sitotoksik mengalami peningkatan namun aktivitas limfosit T menurun, penurunan jumlah T helper dan natural killer limfosit, serta terjadi penurunan kadar imunoglobulin kecuali imunoglobulin E (IgE). Dari semua jenis kanker serviks, merokok memiliki asosiasi yang signifikan pada jenis karsinoma sel skuamosa kanker serviks, namun bukan pada adenokarsinoma (Fallis, A.G. Hoffman, Barbara L, 2013).

Apabila daya tahan tubuh lemah, maka kelainan sel akan berkembang menjadi karsinoma pra-invasif, mikroinvasif sampai ke invasif. Invasi pada kanker serviks merupakan suatu proses perpindahan sel dari tumor primer ke jaringan

sekitar. Adanya invasi memungkinkan sel mengalami migrasi menuju pembuluh darah dan getah bening sehingga dapat beredar ke seluruh tubuh (Suwiyoga *et.al*, 2014)

Pengaruh hormonal pada saat kehamilan akan terjadi peningkatan *progesterone*. Dimana *progesterone* akan menginduksi onkogen HPV menjadi lebih stabil sehingga memudahkan integrasi DNA virus ke dalam genom sel penjamu dan selain itu hormone saat kehamilan akan menurunkan kekebalan mukosa zona transformasi (Mayrita and Handayani, 2014). Semakin banyak jumlah anak semakin beresiko mengalami kanker serviks. Proses persalinan pervaginam menyebabkan kerusakan pada jaringan epitel di sekitar selaput rahim. Pada wanita yang sering partus 3 – 5 kali menyebabkan kerusakan epitel secara terus menerus dikarenakan trauma partus dengan jarak yang terlalu dekat menyebabkan trauma berulang pada jalan lahir (Hidayat et al, 2014). Pada jaringan yang mengalami trauma terjadi peningkatan stress oksidatif dan memudahkan terjadinya kerusakan pada DNA sel dikarenakan infeksi HPV (Jensen *et al.*, 2013). Terbentuknya gen mutan dari infeksi HPV dapat terus bertahan akibat kegagalan fungsi dari protein 53 (p53) dan protein retinoblastoma (pRb) yang berperan sebagai anti-apoptosis. Ketika kedua protein ini gagal melakukan fungsinya sebagai akibat terbentuknya kompleks p53- E6 dan pRb-E7 maka gen mutan yang berupa gen kanker terus berproliferasi sehingga terbentuk sel kanker. (Fernandes. J *et al*, 2012).

II.2.7 Gejala Klinis

Stadium awal kanker serviks belum timbul adanya gejala klinik. Pada beberapa kasus ditemukan gejala perdarahan pasca berhubungan (*post coital bleeding*) yang bisa berlanjut menjadi perdarahan yang abnormal seperti metrorrhagia hingga menorrhagia. Dapat timbul keluar cairan encer dari vagina atau fluor albus yang semakin lama akan berbau akibat infeksi dan nekrosis jaringan. Kadang ditemukan gejala lainnya seperti nyeri, edema dan gejala yang sesuai dengan organ lain yang terkena. Pada stadium lanjut dapat timbul nyeri panggul (pelvis) atau bagian perut bawah karena desakan massa ke arah lateral, dapat menyebabkan obstruksi ureter, edema tungkai, pada keadaan kronis dapat terjadi penurunan berat badan yang drastis dan timbul gejala-gejala anemia bila

terjadi perdarahan kronis (POGI, 2010, hlm. 132-134; Komite Nasional Penanggulangan Kanker Serviks, 2015).

II.2.8 Diagnosis

Pemeriksaan/skrining yang dianjurkan oleh WHO dalam mendeteksi kanker serviks adalah pada setiap wanita minimal satu kali pada usia 35-40 tahun. Ideal atau optimal, lakukan tiap 3 tahun pada wanita usia 25-60 tahun. Jika fasilitas tersedia lebih, lakukan tiap 5 tahun. Namun bila fasilitas kurang tersedia, lakukan pemeriksaan setiap 10 tahun (Rasjidi, 2009).

a. IVA Tes

Tes visual merupakan salah satu metode skrining kanker serviks dengan menggunakan larutan asam cuka (asam asetat 5 %) dan larutan iodium lugol pada jaringan serviks, bertujuan melihat perubahan warna pada jaringan yang telah dilakukan olesan. Hasilnya akan terlihat adanya sel yang mengalami dysplasia. Namun IVA tes tidak direkomendasikan pada wanita pascamenopause, karena letak zona transisi sering berada di dalam kanalis servikalis. Hasil IVA positif bila ditemukan adanya area berwarna putih dengan permukaannya meninggi dan batas yang jelas di sekitar zona transformasi.

b. Test PAP Smear

Pemeriksaan sitologi menggunakan Papanikolaou test (PAP test). Setiap wanita dianjurkan oleh *American Cancer Society* (ACS) untuk melakukan tes Pap dalam skrining kanker mulut rahim saat 3 tahun pertama pasca memulai aktivitas seksual. Tes Pap yang ke-2 dilakukan satu tahun dari pemeriksaan yang pertama. Interval pemeriksaan berkala Tes Pap dianjurkan dilakukan setiap tiga tahun setelah dua kali hasil negatif. Apabila Tes Pap memberikan hasil normal tiga kali atau lebih, tes dapat dilakukan dengan frekuensi yang lebih jarang sesuai dengan anjuran dokter. Skrining pap interval 3 tahun diperkirakan 40% mencegah kanker serviks invasiv.

c. Biopsi Serviks

Tindakan ginekologi dengan mengambil sampel jaringan pada bagian serviks dinamakan biopsi serviks. Sampel jaringan yang sudah di ambil akan diperiksa dibawah mikroskop untuk mencari kelainan serta tanda penyakit. Tes biopsy paling digunakan dalam mendiagnosis kanker serviks. Pada saat dilakukan biopsi serviks biasanya juga dilakukan untuk pengangkatan jaringan abnormal dari serviks serta memberikan pengobatan untuk sel pra-kanker. Tipe biopsi yang dapat digunakan untuk mendiagnosis yaitu, biopsi punch, biopsi cone, atau kuret endoserviks. (*American Cancer Society*, 2014; Kementerian Kesehatan RI, 2015).

II.2.9 Jenis Histopatologi Kanker Serviks

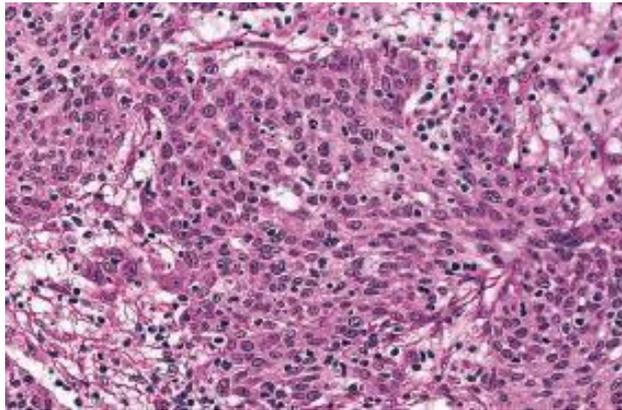
Salah satu pemeriksaan untuk menilai kelainan jaringan kanker serviks adalah dengan melakukan pemeriksaan biopsi serviks. Sampel yang berupa jaringan pada serviks akan diambil, kemudian diperiksa dengan menggunakan mikroskop untuk mencari kelainan histopatologis pada jaringan karsinoma serviksnya. Jenis-jenis kelainan histopatologi serviks adalah sebagai berikut:

- Karsinoma sel skuamosa

Karsinoma sel skuamosa sejauh ini merupakan jenis kanker serviks yang paling sering ditemui mencapai 80% dari keseluruhan kasus. Pada pemeriksaan histologis terdiri dari kumpulan dan penjalaran dari epitel skuamosa ganas, baik keratinisasi atau nonkeratinizing, menyerang stroma serviks yang mendasarinya.

- a. Karsinoma non keratinisasi sel besar

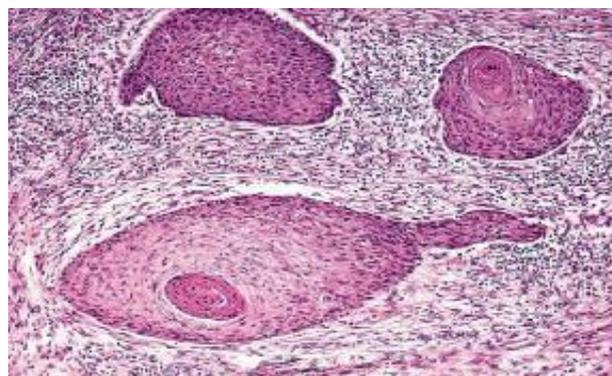
Karsinoma sel besar tidak berkeratin memperlihatkan keratinisasi sel individu berbentuk poligonal, pleomorfik minimal atau luas, mitosis cukup banyak ditemukan, dan sel yang berdiferensiasi buruk melibatkan area stroma yang lebih dalam. Sel ini tidak membentuk mutiara keratin seperti pada gambar 8.



sumber: Robboy's Pathology Of The Female Reproductive Tract (2013)
gambar 8 Invasive skuamous sel besar tidak berkeratin. HE. 100x

b. Karsinoma keratinisasi sel besar

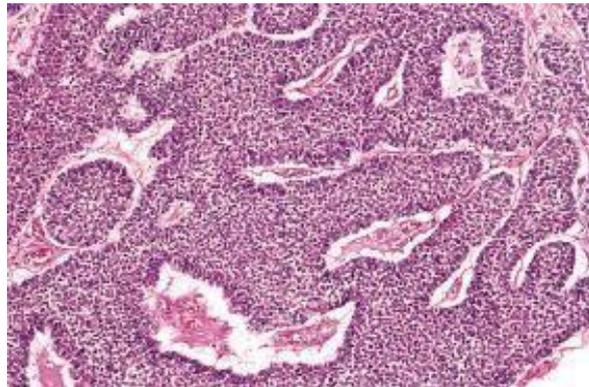
Tumor sel besar berkeratin memiliki mutiara keratin yaitu epitel yang berbentuk melingkar dengan bagian tengah merupakan kumpulan dari keratin aselular. Sitoplasmanya memberikan gambaran eosinofilik. Selnya tersusun padat dan tampak jembatan intraselular. Inti selnya besar atau piknotik. Aktivitas mitosisnya jarang dibandingkan jenis lainnya. Sel tampak keratinisasi individu (diskeratosi), kadang sel tampak memanjang atau berbentuk seperti kecebong (*tadpole*) seperti yang terdapat pada gambar 9. Adanya angulasi irregular yang menonjol dari kumpulan tumor ke dalam stroma merupakan indikasi invasi.



sumber: Robboy's Pathology Of The Female Reproductive Tract (2013)
Gambar 9. Invasive skuamous sel besar berkeratin dengan mutiara keratin,
 HE. 40x

c. Karsinoma sel skuamosa basaloid (*Small cell carcinoma*)

Sebelumnya dikenal dengan karsinoma non keratinisasi sel kecil. Terdiri dari sel basaloid kecil, berbentuk oval dengan sitoplasma sedikit menyerupai CIN 3. Nukleusnya uniform, hiperkromatin, kecil, dan banyak aktivitas mitosis, sering ditemukan adanya nekrosis. Kategori karsinoma sel kecil termasuk karsinoma sel skuamosa yang kurang terdiferensiasi dan karsinoma anaplastik sel kecil. Jika memungkinkan, kedua tumor ini harus dibedakan. karsinoma sel skuamosa berdiferensiasi buruk mengandung sel yang memiliki nukleus berukuran kecil sampai sedang dan sitoplasma yang lebih banyak dibanding karsinoma anaplastik sel kecil seperti gambar 10. sedangkan pada karsinoma anaplastik sel kecil terdapat difus infiltrasi, sitoplasma sedikit, nukleus kecil yang bulat sampai oval, kromatin kasar, dan aktivitas mitosis tinggi. Nukleolus tidak ada atau kecil. (Garcia, Klein and Schiller, 2012; Robboy *et al.*, 2013) .



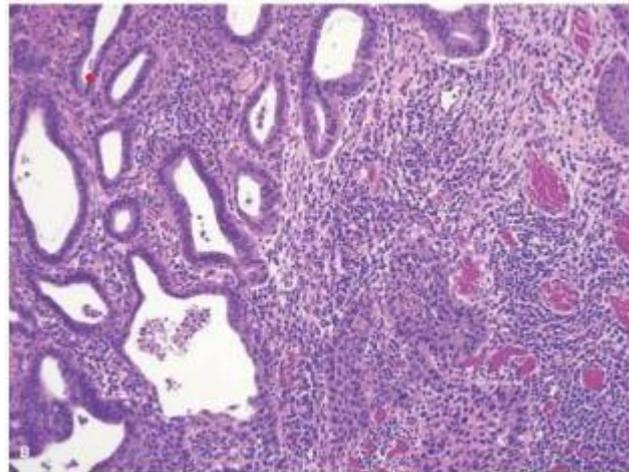
sumber: Robboy's Pathology Of The Female Reproductive Tract (2013)

Gambar 10. *Basaloid (small cell) squamous cell carcinoma.* Sel mengandung sitoplasma yang minimal. HE. 40x

- Adenokarsinoma

Lesi ini disebut juga serviks glandular intraepithelial neoplasia (CGIN), umumnya muncul di daerah *squamocolumnar junction* dan meluas ke kanal endoserviks. (Robboy *et al.*, 2013).

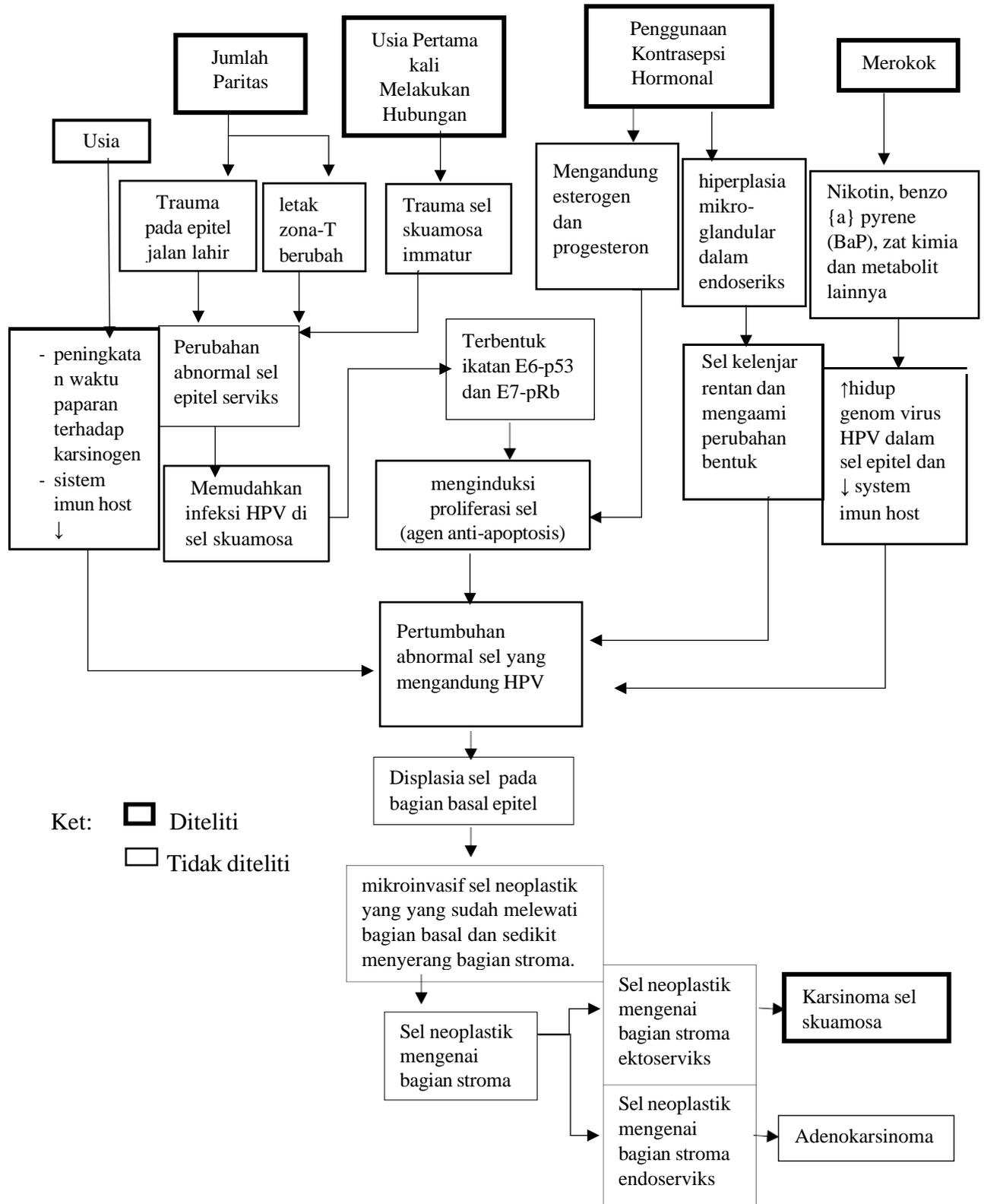
Adenokarsinoma endoserviks adalah bentuk paling umum yang sering ditemui. Adenokarsinoma minimal deviasi ditandai dengan kelenjar sitologis yang abnormal ukuran dan bentuknya sehingga tampak kelenjar tidak beraturan dilapisi dengan sel kolumnar tinggi dengan vakuola sitoplasma mukosa yang menyerupai sel endoserviks, nukleus yang jumlahnya meningkat pada bagian yang lebih dalam daripada kelenjar endoserviks normal, atipia ringan nukleus, mitosis banyak dan terlihat jelas seperti gambar 11.



sumber: Berek & Novak's Gynecology 15th edition.

gambar 11. Adenokarsinoma. Tumor secara difus melibatkan bagian dalam dari dinding endoserviks. HE. 40x

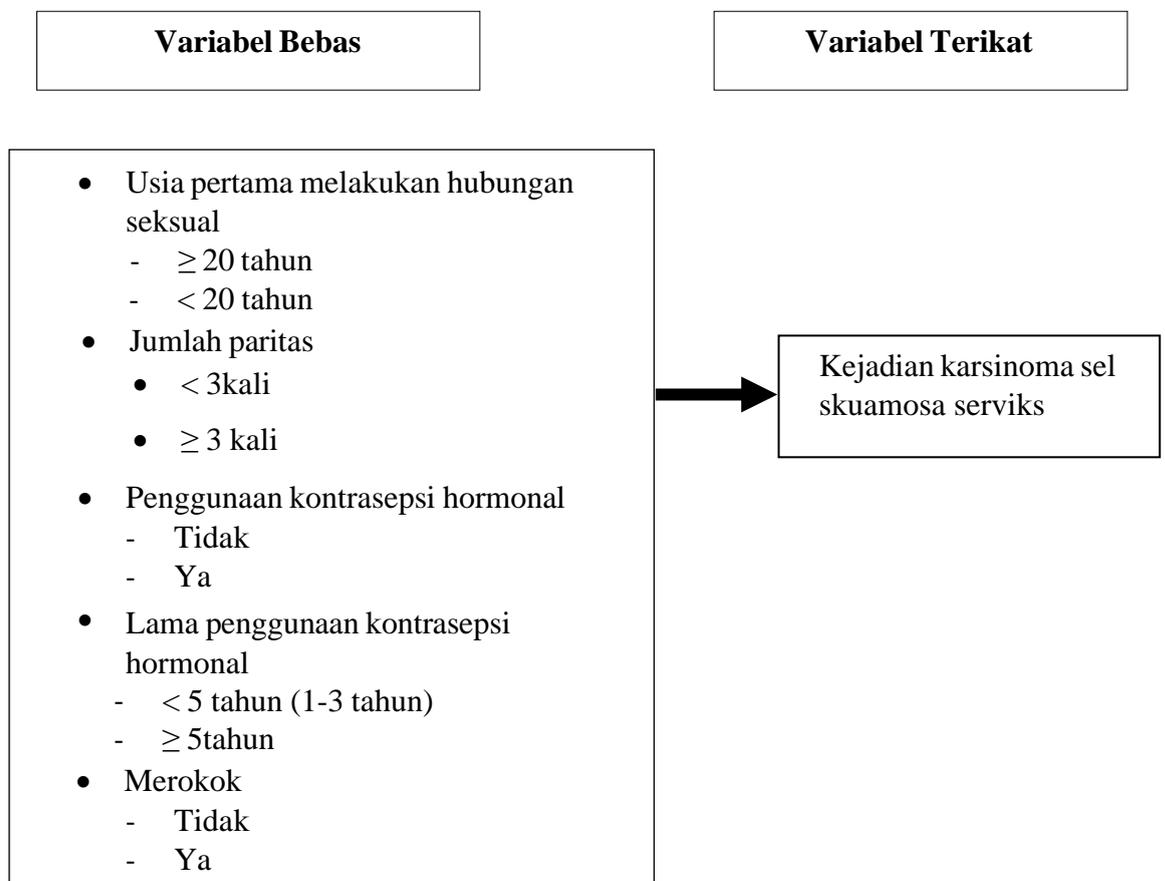
II.3 Kerangka Teori



Bagan 1. Kerangka Teori

Sumber: Modifikasi dari Louie *et al* (2009), Moutinho (2011), Fernandes *et al* (2012), Fallis *et al* (2013)

II.4 Kerangka Konsep



Bagan 2. Kerangka Konsep

II.5 Hipotesis

- a. H_0 : Tidak terdapat hubungan dari faktor resiko seperti jumlah paritas, usia pertama melakukan hubungan seksual, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan merokok dengan karsinoma serviks di RSPAD Gatot Soebroto.
- b. H_1 : Terdapat hubungan antara jumlah paritas, usia pertama melakukan hubungan seksual, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan merokok dengan karsinoma karsinoma sel skuamosa serviks di RSPAD Gatot Soebroto.

II.6 Penelitian Terkait

Pada tabel 1 menunjukkan penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya terkait mengenai hubungan berbagai faktor resiko dengan kejadian kanker serviks.

Tabel 1. Penelitian Terkait

No	Nama dan Tahun Penelitian	Judul Penelitian	Variabel , Persamaan dan Perbedaan	Hasil Penelitian
1.	Darmayanti, Hapisah dan Rita Kirana, (2015)	Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kanker Leher Rahim di RSUD Ulin Banjarmasin	- Variabel Independen: Usia, Usia pertama kali melakukan hubungan seksual, jumlah paritas, Penggunaan kontrasepsi hormonal dalam jangka lama yaitu > 5 tahun - Variabel Dependen: kejadian kanker serviks - Persamaan: Terdapat kesamaan dalam variabel independen yaitu paritas, usia pertama kali melakukan hubungan seksual dan penggunaan kontrasepsi. - Perbedaan: Penelitian ini tidak melihat hubungan dengan merokok dan penelitian ini tidak menunjukkan hubungan faktor resiko dengan jenis karsinoma serviksnya	- Ada hubungan paritas responden dengan KLR nilai $p\text{-value}= 0,030$ - Terdapat hubungan kontrasepsi oral > 5 tahun dengan kejadian kanker leher Rahim dengan $p\text{ (value)}= 0,001$ - Terdapat hubungan antara usia pertama kali menikah terhadap kejadian kanker leher Rahim dengan nilai $p\text{ (value)}= 0,000$
2.	Ningsih, Pramono dan Nurdianti, (2016)	Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Kanker Serviks di RSUP Dr.	- Variabel Independen: Usia pertama kali melakukan hubungan seksual, Paritas, dan merokok - Variabel Dependen: kejadian kanker serviks - Persamaan: Terdapat kesamaan dalam variabel independen yaitu : Usia pertama kali melakukan hubungan seksual,	- Hubungan seksual pertama kali pada usia ≤ 20 tahun berisiko 2,41 kali lebih besar untuk menderita kanker serviks dengan nilai $p\text{-value}= 0,003$ dan $OR= 2,41$ - Penggunaan kontrasepsi oral/pil ada hubungan bermakna serviks dengan

	Sardjito, Yogyakarta	Paritas, penggunaan kontrasepsi, dan merokok	- Perbedaan: dan penelitian ini tidak menunjukkan hubungan faktor resiko dengan jenis karsinoma serviksnya	nilai <i>p (value)</i> = 0,004 dan OR = 3,40
3.	Lubis, Siregar dan Sanusi (2017)	Pengaruh Usia Pertama Kali Melakukan Hubungan Seksual, Paritas, Brganti- Ganti Pasangan Seksual, Merokok Terhadap Kejadian Kanker Serviks Di RSUD Dr. Pirngadi, Medan	- Variabel Independen: Usia, Usia pertama kali Menikah, Paritas, Berganti-ganti pasangan, merokok - Variabel Dependen: kejadian kanker serviks - Persamaan: Terdapat kesamaan dalam variabel independen yaitu : Usia pertama kali melakukan hubungan seksual, Paritas dan merokok - Perbedaan: Penelitian ini tidak melihat hubungan penggunaan kontrasepsi dengan kanker serviks. Selain itu penelitian tidak dan penelitian ini tidak menunjukkan hubungan faktor resiko dengan jenis karsinoma serviksnya.	- Umur pertama kali melakukan hubungan seks <20 berpeluang berisiko 3,4 kali lebih besar menderita kanker serviks dengan <i>p</i> - value= 0,002 dan OR=3,359 - Terdapat pengaruh paritas paritas >3 berisiko 6 kali lebih besar menderita kanker serviks dengan <i>p</i> -value= 0.001 dan OR= 6 - Tidak ada pengaruh merokok terhadap kejadian kanker serviks dengan <i>p</i> -value= 0,346 dan OR=1,6 95%CI