

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

IV.1 Gambaran Lokasi Penelitian

RSPAD Gatot Soebroto dipilih sebagai tempat penelitian karena merupakan rumah sakit Tipe A dan rumah sakit rujukan tertinggi di jajaran TNI. Pada rumah sakit Tipe A memiliki pelayanan medik subspesialis, salah satunya bidang subspesialis onkologi dan ginekologi yang menangani berbagai pasien penderita kanker ginekologi seperti kanker serviks, kanker ovarium dan kanker ginekologi lainnya. Selain itu, RSPAD Gatot Soebroto memiliki fasilitas yang lengkap untuk menunjang diagnosis, pengobatan serta perawatan penyakit. Berdasarkan hasil survey, kanker serviks menempati urutan pertama dalam 10 besar penyakit di bidang ginekologi dan onkologi terbanyak di RSPAD Gatoto Soebroto dengan jumlah pasien pada tahun 2017 sebanyak 5700 pasien.

Penelitian dilaksanakan di poliklinik Obstetri Ginekologi RSPAD Gatot Soebroto. Pelayanan onkologi di poli obgin RSPAD dilakukan 2 kali dalam seminggu yaitu hari selasa dan kamis dengan jumlah pasien 5-10 orang/hari.

IV.2 Hasil Penelitian

IV.2.1 Deskripsi Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di bagian unit rawat jalan Poli Obgyn. Penelitian dimulai dari bulan Oktober 2018 dan didapatkan sampel sejumlah 50 orang berdasarkan hasil perhitungan besar sampel yang sebelumnya sudah dilakukan. Sampel yang terpilih sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Proses selanjutnya data akan dianalisis secara univariat, bivariate dan multivariat.

IV.2.2 Analisis Univariat

Uji analisis univariat bertujuan untuk melihat distribusi frekuensi variabel yang diteliti yaitu frekuensi faktor karakteristik pasien meliputi usia, tingkat pendidikan, status pekerjaan. Faktor resiko pasien meliputi usia pertama behubung seksual,

jumlah paritas, penggunaan kontrasepsi. Serta distribusi faktor riwayat merokok pada pasien.

IV.2.2.1 Distribusi Frekuensi Karakteristik Individu

Berdasarkan hasil analisis data distribusi frekuensi terhadap karakteristik individu hasil penelitian dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien di RSPAD Bulan Oktober - Desember 2018

Karakteristik Individu	Frekuensi	Persentase (%)
Kelompok Usia		
25-35 Tahun (Dewaasa Awal)	2	4
36-45 Tahun (Dewasa Akhir)	16	32
46-55 Tahun (Lansia Awal)	15	30
56-70 Tahun (Lansia Akhir)	15	30
>70 Tahun (Manula)	2	4
Tingkat pendidikan		
Diploma/ Perguruan Tinggi	1	2
SMA/ Sederajat	7	14
SMP/ Sederajat	15	30
SD/ Sederajat	18	36
Tidak ada	9	18
Status Pekerjaan		
Bekerja	14	28
Tidak Bekerja	36	76

Sumber: Data primer, 2018

Dari tabel 6 mengenai distribusi karakteristik individu dapat dilihat bahwa dari 50 penderita karsinoma serviks proporsi terbesar terjadi pada kelompok usia dewasa akhir (36-45 tahun) yaitu sebanyak 16 orang (32%) diikuti dengan kelompok usia

lansia awal (46-55 tahun) dan lansia akhir (56-70 tahun) dengan frekuensi sebesar 15 orang (30%) dan yang paling sedikit yaitu kelompok usia dewasa awal (25-35 tahun) dan manula (>70 tahun) yaitu sebanyak 2 orang (4%).

Berdasarkan tingkat pendidikan dari 50 penderita karsinoma serviks jumlah terbesar terjadi pada kelompok pendidikan SD dan sederajatnya sebanyak 18 orang (36%) dan paling sedikit terjadi pada pasien dengan tingkat pendidikan Diploma atau perguruan tinggi dengan jumlah 2 orang (2%). Sementara itu kebanyakan pasien karsinoma serviks yang tidak bekerja sebanyak 36 orang (72%) sedangkan yang berkerja hanya 14 orang (28%).

IV.2.2.2 Distribusi Frekuensi Faktor Resiko Karsinoma Sel Skuamosa

Berdasarkan hasil analisis data distribusi frekuensi terhadap faktor resiko seperti usia pertama kali melakukan hubungan seksual pasien, jumlah paritas, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan merokok dapat dilihat pada tabel 7.

Dari tabel 7 dapat dilihat mengenai distribusi faktor resiko yang berhubungan dengan aktivitas seksual individu, bahwa dari 50 penderita karsinoma serviks yang melakukan hubungan seksual pertama di usia ≥ 20 Tahun sebanyak 13 orang (26%) sedangkan yang melakukan hubungan seksual pertama < 20 Tahun sebanyak 39 orang (74%).

Dari tabel 7 dapat dilihat mengenai distribusi faktor resiko yang berhubungan dengan perilaku reproduksi individu, bahwa dari 50 penderita karsinoma serviks yang memiliki jumlah kehamilan dan paritas < 3 kali sebanyak 17 orang (34%) sedangkan yang memiliki paritas ≥ 3 kali sebanyak 33 orang (66%).

Mengenai distribusi faktor resiko yang berhubungan dengan riwayat merokok pada Tabel 7, didapatkan dari 50 penderita karsinoma serviks yang memiliki riwayat merokok sebanyak 5 orang (10%) sedangkan yang tidak memiliki riwayat merokok sebanyak 45 orang (90%).

Tabel 7. Distribusi Frekuensi usia pertama hubungan seksual, jumlah paritas, riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal dan merokok pasien di RSPAD Bulan Oktober - Desember 2018

Faktor Resiko	Frekuensi	Persentase (%)
Usia Pertama Hubungan Seksual		
≥ 20 Tahun	13	26
< 20 Tahun	37	74
Jumlah Paritas		
≥ 3	17	36
< 3	33	64
Penggunaan Kontrasepsi Hormonal		
Ya	19	38
Tidak	31	62
Jenis Kontrasepsi Hormonal		
Pil	14	28
Suntik	8	16
Implant	2	4
IUD	7	14
Tidak Pakai	19	38
Lama Penggunaan Kontrasepsi		
≥ 4 Tahun	26	52
< 4 Tahun	24	48
Riwayat Merokok		
Ya	5	10
Tidak	45	90

Sumber: Data primer, 2018

Riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal dari 50 penderita karsinoma serviks pada tabel 7 menunjukkan sebanyak 31 orang (62%) memiliki riwayat

penggunaan kontrasepsi hormonal. Pasien yang memiliki riwayat penggunaan kontrasepsi jenis pil terdapat 14 orang (28%), jenis suntik 8 orang (16%), jenis implant 2 orang (4%), dan jenis IUD sebanyak 7 orang (14%). Sedangkan terdapat 19 pasien (38%) yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi hormonal. Pada riwayat lama penggunaan kontrasepsi ≥ 4 tahun terdapat 26 (52%) pasien.

Tabel 8. Distribusi Frekuensi Jenis Kanker Serviks di RSPAD Bulan Oktober - Desember 2018

Jenis Kanker Serviks	Frekuensi	Persentase (%)
Karsinoma Sel Skuamosa (KSS)	29	58
Adenokarsinoma (ADK)	21	42

Dari tabel 8 dapat dilihat mengenai distribusi frekuensi jenis karsinoma serviks di RSPAD Bulan Oktober - Desember 2018 bahwa dari 50 penderita karsinoma serviks di dapatkan 29 pasien (58%) menderita Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) dan 21 pasien (42%) menderita Adenokarsinoma (ADK).

IV.2.3 Analisis Bivariat

Data yang sudah dikumpulkan dari hasil kuesioner terhadap responden akan diedit dan diolah menggunakan SPSS. Bertujuan melihat hubungan faktor risiko terhadap terjadinya karsinoma sel skuamosa. Perhitungan statistik dengan nilai $p < 0.05$ menggunakan uji *Chi Square* dengan derajat kepercayaan 95% memberikan hasil adanya pengaruh yang signifikan antara variabel independent dengan variabel dependent.

Responden pada penelitian ini berjumlah 50 orang yang terdiri dari kelompok penderita yang terkena karsinoma sel skuamosa dan kelompok penderita tidak terkena karsinoma sel skuamosa.

Tabel.9 Hubungan usia pertama hubungan seksual, jumlah paritas, riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal dan merokok dengan kejadian karsinoma sel skuamosa (KSS) di RSPAD Bulan Oktober - Desember 2018

NO.	Variable	Kejadian KSS				Total		P <i>value</i>	OR (odd rasio)
		Ya		Tidak		N	%		
		N	%	N	%				
1.	Usia Pertama								
	Hubungan Seksual								
	< 20 Tahun								
	≥ 20 Tahun	25	86,2	12	57,1	37	74	0,027	4,688
		4	13,8	9	42,9	13	26		
	Total	29	100	21	100	50	100		
2.	Jumlah Paritas								
	≥ 3	24	82,8	9	42,9	33	66	0,006	6,400
	< 3	5	17,2	12	57,1	17	34		
	Total	29	100	21	100	50	100		
3.	Penggunaan Kontrasepsi								
	Ya	22	75,9	9	42,9	31	62	0,022	4,190
	Tidak	7	24,1	12	57,1	19	38		
	Total	29	100	21	100	50	100		
3.	Lama Penggunaan Kontrasepsi								
	≥ 4 Tahun	11	37,9	15	71,4	26	52	0,025	0,244
	< 4 Tahun	18	62,1	6	28,6	24	48		
	Total	29	100	21	100	50	100		
4.	Riwayat Merokok								
	Ya	3	10,3	2	9,5	5	10	1,000	1,096
	Tidak	26	89,7	19	90,5	45	90		
	Total	29	100	21	100	50	100		

Sumber: Data primer, 2018

Dari tabel 9 dapat diuraikan analisis bivariat yaitu, Berdasarkan hasil analisis menggunakan *Chi Square*, proporsi kasus kanker serviks KSS terbanyak pada responden yang melakukan hubungan seksual < 20 tahun didapatkan nilai *continuity correction* sebesar 0,027 ($p < 0.05$) sehingga dapat menolak H_0 dan menerima H_1 yang menyatakan terdapat hubungan antara melakukan hubungan seksual pertama kali pada usia < 20 tahun terhadap kejadian Kanker Serviks karsinoma sel skuamosa. Dengan nilai OR sebagai parameter kekuatan yang digunakan yaitu didapatkan nilai 6,400 (95% CI 1.754– 23,351) yang berarti hubungan seksual < 20 mempunyai kemungkinan resiko 4,6 kali untuk mengalami kanker serviks karsinoma sel skuamosa.

Sedangkan proporsi kasus kanker serviks paling banyak pada kelompok responden yang mempunyai paritas ≥ 3 kali sebanyak 24 pasien (72,7%). Hasil uji *chi square* di peroleh nilai 0,006 ($p < 0,05$) yang berarti adanya perbedaan yang signifikan antara responden yang mempunyai paritas ≥ 3 terhadap kejadian kanker serviks. Dengan nilai OR 6,400 (95% CI 1,754-23,451), berarti bahwa paritas ≥ 3 kemungkinan 6,4 kali berpeluang untuk terjadinya kanker serviks karsinoma sel squamosa.

Untuk variabel riwayat merokok diperoleh nilai *continuity correction* sebesar 1 ($p > 0.05$) dengan OR 1,096 (95% CI 0,167 - 7.216) memiliki arti bahwa tidak terdapat pengaruh merokok terhadap kejadian kanker serviks karsinoma sel skuamosa.

Berdasarkan hasil dari tabel 9 mengenai hubungan penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian karsinoma sel skuamosa serviks. Hasil uji *chi square* didapatkan nilai *p (value)*= 0,001 yang berarti menunjukkan bahwa ada hubungan antara penggunaan kontrasepsi dengan kejadian KSS di RSPAD Gatot Soebroto. Nilai OR yang didapatkan sebesar 4,19 (CI= 95%, 1,246 – 14,089), yang berarti bahwa pasien yang menggunakan kontrasepsi hormonal lebih berisiko 4,1 kali terkena kanker leher rahim dari pada pasien yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal.

Sedangkan untuk lama penggunaan kontrasepsi ≥ 4 Tahun pada tabel 9, Uji *chi-square* memperoleh hasil nilai p 0,025 ($p < 0,05$) menyatakan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara responden yang menggunakan kontrasepsi hormonal ≥ 4 tahun terhadap kejadian kanker serviks. Dengan nilai OR 0,244 (95% CI

0.343 – 3.695), berarti bahwa penggunaan kontrasepsi hormonal ≥ 4 tahun kemungkinan 0,2 kali berpeluang untuk terjadinya kanker serviks karsinoma sel skuamosa.

IV.2.3 Hasil Analisis Multivariat

Uji *multiple logistic regression* dilakukan untuk proses analisis multivariat dalam melihat variabel independen yang paling berpengaruh terhadap variabel dependen. Apabila hasil uji bivariatnya diperoleh nilai $p < 0,25$ selanjutnya akan masuk ketahap multivariat permodelan. Apabila hasil uji didapatkan nilai *p-value* $> 0,05$, menunjukkan variabel tersebut harus dikeluarkan dari pemodelan.

IV.2.3.1 Pemilihan Kandidat Multivariat (Seleksi Bivariat)

Sebelum dilakukan analisis multivariat, analisis bivariat pada setiap variabel independen dengan variabel dependen terlebih dahulu harus dilakukan dengan tujuan menentukan variabel apa saja yang bisa dijadikan kandidat model untuk dimasukkan dalam proses selanjutnya yaitu analisis multivariat. Hasil uji bivariat yang mempunyai *p-value* $< 0,25$ menunjukkan variabel tersebut bisa dimasukkan ke dalam pemodelan multivariat. Hasil analisis bivariatnya terdapat dalam table 10.

Tabel 10. Hasil Analisis Bivariat Logistik Faktor Resiko Karsinoma Sel Skuamosa Serviks

No	Faktor Resiko KSS Serviks	P-Value
1	Usia pertama behubungan seksual	0,026*
2	Jumlah Paritas	0,005*
3	Penggunaan kontrasepsi hormonal	0,021*
4	Lama penggunaan kontrasepsi hormonal	0,013*
5	Riwayat Merokok	0,924

*Masuk ke dalam pemodelan multivariat

Hasil yang diperoleh pada Tabel 10 diketahui bahwa tidak semua variabel memiliki *p-value* $< 0,25$. Terdapat 4 variabel yang mempunyai *p-value* $< 0,25$ yaitu usia

pertama melakukan hubungan seksual, jumlah paritas, penggunaan kontrasepsi hormonal dan lama penggunaan kontrasepsi hormonal. Oleh karena itu, variabel tersebut dapat menjadi kandidat model dalam analisis multivariat. Tahap analisis multivariat selanjutnya adalah memasukan ke 4 variabel kandidat dalam permodelan analisa multivariat.

Faktor paling dominan ditentukan dengan analisa multivariat sehingga didapatkan variabel dominan yang mempengaruhi kejadian karsinoma Serviks. Dalam pemodelan ke 4 variabel kandidat dimulai dari variabel usia pertama melakukan hubungan seksual, jumlah paritas, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan lama penggunaan kontrasepsi hormonal akan dimasukkan secara bersama kemudian variabel yang mendapat nilai p value > 0.25 dikeluarkan dimulai dari nilai p value terbesar (*backward selection*). Tujuan dari melakukan analisis multivariat ini untuk mendapatkan model terbaik dalam menentukan faktor resiko yang paling berpengaruh terhadap kejadian karsinoma serviks karsinoma sel skuamosa.

Faktor paling dominan didapatkan dari hasil uji dengan nilai p-value >0,05 menyebabkan variabel tersebut akan dikeluarkan dari pemodelan. Variabel yang dikeluarkan dari pemodelan dilakukan secara bertahap berdasarkan pada p-value tertinggi. Setelah dikeluarkan akan dilakukan uji regresi logistik kembali hingga tidak terdapat variabel yang memiliki nilai p-value >0,05.

Tabel 11. Hasil Analisis Multivariat Regresi Logistik Faktor Resiko Karsinoma Serviks KSS

No	Variabel	Step 1	Step 2
1.	Usia Pertama Hubungan Seksual	0,095	0,090
2.	Paritas	0,043	0,035
3.	Penggunaan kontrasepsi hormonal	0,360	-
4.	Lama penggunaan kontrasepsi hormonal	0,202	0,044

Tabel 11 memperlihatkan hasil analisis regresi logistik. Terdapat 2 variabel yang paling berhubungan dengan faktor resiko karsinoma sel skuamosa serviks, yaitu paritas dan lama penggunaan kontrasepsi.

Tabel 12. Pemodelan Multivariat (Step kedua) Faktor Resiko Karsinoma Serviks KSS

No	Variabel	N	C	OR	95% CI
1	Paritas	50	0,035	0.214	0,022 - 0,398
2	Lama penggunaan kontrasepsi hormonal	50	0,044	4.311	1,038 - 17.902

Berdasarkan hasil penelitian multivariat, pada tabel 12 didapatkan model akhir persamaan regresi logistik untuk menentukan faktor yang paling dominan terhadap risiko kejadian karsinoma serviks. Paritas ≥ 3 dan lama penggunaan kontrasepsi ≥ 4 tahun menjadi variabel yang paling berpengaruh terhadap faktor resiko terjadinya karsinoma serviks karsinoma sel skuamosa. Kekuatan hubungan pada variabel tersebut dapat dilihat dari nilai *odds ratio* (OR). Sehingga paritas ≥ 3 memiliki nilai OR 0.214 yang artinya 0.21 kali lebih beresiko untuk terjadinya karsinoma serviks sel skuamosa. Sementara itu pada variabel lama penggunaan kontrasepsi hormonal nilai *odds ratio* (OR) 4,311 sehingga penggunaan kontrasepsi hormonal 4,3 kali lebih beresiko untuk terjadinya karsinoma serviks sel skuamosa.

IV.3 Pembahasan Hasil Penelitian

IV.3.1. Hasil Uji Univariat

Hasil penelitian yang telah dilakukan pada pasien karsinoma serviks dengan jumlah 50 sampel didapatkan hasil proporsi terbesar kasus karsinoma serviks terjadi pada kelompok usia dewasa akhir (36-45 tahun) yaitu sebanyak 32% diikuti dengan kelompok usia lansia awal (46-55 tahun) dan lansia akhir (56-70 tahun) dengan frekuensi sebesar 30%. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok usia yang terdiagnosis karsinoma serviks tidak

menutup kemungkinan menyerang kelompok usia yang lebih muda. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ningsih, Pramono and Nurdiati (2016), Kejadian kanker serviks di negara berkembang mulai mencapai puncaknya sekitar usia 55-64 tahun. Dan penurunan akan terjadi setelah usia 65 tahun. Faktor usia berperan sebagai kofaktor pencetus kanker serviks dikarenakan Semakin bertambahnya umur seseorang maka semakin bertambah lama waktu pemaparan terhadap karsinogen serta melemahnya sistem kekebalan tubuh manusia (Kumar *et. al*, 2010).

Prevalensi pasien yang memiliki riwayat dengan tingkat pendidikan lebih tinggi (tamat SMA, D3/S1/S2) memiliki jumlah penderita karsinoma sel skuamosa lebih sedikit dibandingkan responden dengan tingkat pendidikan rendah (tidak sekolah, tamat SD, dan tamat SMP). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Damayanti (2013) prevalensi kasus kanker serviks lebih banyak terjadi pada wanita yang tingkat pendidikannya kurang dibanding wanita berpendidikan tinggi. Tingkat pendidikan berhubungan juga dengan tingkat sosio ekonomi, kehidupan seks dan kebersihan. Wanita dengan tingkat pendidikan yang rendah menyebabkan kurangnya pengetahuan dalam menghadapi masalah, sedangkan yang mempunyai tingkat pendidikan yang lebih tinggi akan lebih mudah dalam proses menerima informasi, sehingga kemampuan wanita dalam berpikir lebih rasional. Umumnya wanita tersebut lebih terbuka menerima perubahan atau hal-hal baru guna pemeliharaan kesehatannya (Mayrita and Handayani, 2014).

IV.3.2. Hasil Uji Bivariat

Berdasarkan hasil penelitian bivariat yang telah dilakukan terhadap pasien karsinoma serviks berjumlah 50 sampel untuk melihat hubungan antara berbagai faktor resiko yaitu, usia pertama melakukan hubungan seksual, paritas, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan merokok dengan kejadian karsinoma sel skuamosa serviks didapatkan hasil.

A. Usia pertama melakukan hubungan seks dengan kejadian Karsinoma Serviks

Usia pertama melakukan hubungan seksual yang relatif muda (dibawah 20 tahun) berisiko mencetuskan kanker serviks uteri. Dalam penelitian ini dapat diketahui bahwa kasus Karsinoma Serviks proporsi paling banyak terjadi di kelompok pasien yang melakukan hubungan seks pertamakali pada usia < 20 tahun sebesar 86,2%.

Hasil uji *chi square* memperoleh nilai p 0.027 menunjukkan tanda adanya hubungan pasien yang hubungan seks pertama pada kelompok umur < 20 tahun terhadap kejadian karsinoma sel skuamosa serviks dengan besar kemungkinan resiko sebesar 4,6 kali untuk mengalami kanker serviks. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Ningsih dkk (2016) wanita usia pertama kali melakukan hubungan seks <20 tahun berpeluang berisiko 3,4 kali lebih besar menderita kanker serviks dengan p-value= 0,002.

Pada penelitian Louie dkk (2009) menyatakan usia terlalu muda saat melakukan hubungan seksual menjadi faktor resiko di 8 negara berkembang. Dimana wanita dengan usia 17-20 tahun berisiko 1,8 kali untuk terkena kanker serviks.

Wanita dengan riwayat melakukan hubungan seksual pertama < 20 tahun memiliki sel epitel yang belum mengalami pematangan sempurna. Secara biologis pada wanita usia muda proses metaplasia sel skuamosa sangat aktif. Sel epitel yang mengalami metaplasia ini mengalami perubahan pematangan ekspresi beberapa filamen dan keratin sehingga menjadi rapuh. Selain itu trauma akibat hubungan seksual menjadi langkah perubahan epitel skuamosa secara progresif. (Fernandes *et al*, 2012)

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 dan memudahkan HPV untuk menginfeksi sel basal. Infeksi dari HPV akan membentuknya katan E6-p53 dan E7-pRb yang menyebabkan gagal apoptosis dan terjadinya proliferasi sel yang

mengandung HPV. Gen mutan terus membelah sehingga terbentuk sel kanker. (Asiaf *et al.*, 2014).

B. Paritas dengan kejadian Karsinoma Serviks Karsinoma Sel Skuamosa

Paritas juga menjadi salah satu faktor resiko kanker serviks yang berpengaruh terhadap kejadian kanker serviks karsinoma sel skuamosa. Pada penelitian ini proporsi kasus karsinoma serviks terbanyak terjadi di kelompok responden yang mempunyai paritas ≥ 3 kali sebanyak 82,8% dengan nilai $p < 0,006$ memiliki arti adanya hubungan signifikan antara responden yang mempunyai paritas ≥ 3 terhadap kejadian kanker serviks. Dengan kemungkinan wanita yang memiliki riwayat paritas ≥ 3 akan 6,4 kali berpeluang untuk terjadinya kanker serviks karsinoma sel squamosa.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Lubis dkk (2017) dimana adanya paritas memberi pengaruh terhadap kejadian kanker serviks. Menunjukkan bahwa paritas ≥ 3 orang anak memiliki peluang berisiko 6 kali lebih besar menderita kanker serviks dengan dengan $p\text{-value} = 0.001$. Begitu pula dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Darmayanti dkk (2015) yang mendapatkan nilai $p\text{-value}$ sebesar 0,030 dengan kemungkinan paritas ≥ 3 kali akan 3 kali lebih berisiko untuk terjadinya kanker serviks.

Jumlah partus menjadi salah satu faktor resiko terjadinya kanker serviks. Pada saat proses kehamilan akan terjadi peningkatan kadar estrogen yang memicu terjadinya eversi serviks sehingga menyebabkan perubahan zona transisi kearah ektoserviks. Perubahan zona-T yang berada di luar ostium uretri menyebabkan serviks rentan terhadap faktor luar berupa mutagen yang . (Lubis *et al.*, 2017)

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 (Darmayanti *et al.*, 2015). Perlukaan pasca persalinan dapat menjadi awal terjadinya kanker serviks karena adanya lesi yang

menyebabkan HPV mudah menginfeksi bagian serviks (Mayrita and Handayani, 2014). Selain itu pada jaringan yang mengalami trauma terjadi peningkatan stress oksidatif dan memudahkan terjadinya kerusakan pada DNA sel dikarenakan infeksi HPV (Jensen *et al.*, 2013).

C. Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Karsinoma Serviks Karsinoma Sel Skuamosa

Penggunaan kontrasepsi hormonal juga bisa menjadi faktor resiko terjadinya kanker serviks. Penelitian ini memperoleh nilai p (*value*)= 0,022 sehingga menunjukkan ada hubungan antara penggunaan kontrasepsi dengan kejadian karsinoma sel skuamosa serviks di RSPAD Gatot Soebroto. Dengan kemungkinan penggunaan kontrasepsi hormonal 4,1 kali lebih berisiko untuk terkena kanker serviks dari pada pasien yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal. Selain itu hasil distribusi penggunaan kontrasepsi hormonal terbanyak adalah untuk jenis kontrasepsi yang digunakan, kontrasepsi jenis pil. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan Ningsih dkk (2016), dimana penggunaan kontrasepsi oral/pil menunjukkan ada hubungan bermakna secara statistik dengan kejadian kanker serviks. Didapatkan p (*value*)= 0,004 dengan kemungkinan 3,4 kali meningkatkan resiko terjadinya kanker serviks.

Dilihat dari lamanya penggunaan kontrasepsi pada penelitian ini, penggunaan kontrasepsi hormonal ≥ 4 Tahun memperoleh nilai p 0,025 dengan kemungkinan 0,2 kali berpeluang untuk terjadinya kanker serviks karsinoma sel skuamosa. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan Darmayanti dkk (2015) dimana hasil penelitiannya mendapatkan hasil terdapat hubungan yang bermakna antara penggunaan kontrasepsi oral dalam jangka lama > 5 tahun dengan kejadian kanker leher Rahim dengan p (*value*) 0,000 dengan 23 kali kemungkinan meningkatkan resiko.

Kontrasepsi hormonal merupakan salah satu faktor resiko untuk terjadinya kanker serviks. Tingginya kadar hormone seks menginduksi terjadinya proses karsinogenesis. Estrogen memiliki efek permisif untuk menginduksi displasia sel

dan menstimulasi ekspresi gen HPV sehingga memungkinkan sel menjadi rentan terhadap mutasi (Jensen *et al.*, 2013). Selain itu steroid juga mempengaruhi respon imun serviks, dan merangsang proliferasi sel di zona transformasi. Hormone estrogen bertindak sebagai agen anti-apoptosis yang memungkinkan proliferasi sel yang terinfeksi HPV onkogenik (Fallis, A.G. Hoffman, Barbara L, 2013). Zona transformasi dengan metaplasia skuamosa memiliki lebih banyak reseptor esterogen dan progesterone dibanding dengan epitel squamosa normal. Sehingga lebih sensitif terhadap induksi karsinogenesis sel skuamosa oleh esterogen (Fernandes. J and Fernandes. T, 2012).

Pada penelitian ini 44% pasien menggunakan kontrasepsi hormonal jenis pil. Berdasarkan data survei SKDI 2012 penggunaan kontrasepsi hormonal paling sering ditemui ke dua adalah jenis pil sebesar 22,49%. Hal ini dikarenakan efektifitas penggunaan kontrasepsi hormonal jenis pil masih tinggi, dikarenakan angka kegagalannya berkisar 1-8%. Kontrasepsi jenis pil memiliki dua jenis yang berisi gabungan hormon estrogen dan progesteron (Pil Kombinasi) atau hanya terdiri dari hormon progesteron saja (Mini Pil) (JNPK-KR, 2012, hlm. KOK- 1). Sel metaplasia memiliki lebih banyak reseptor esterogen dan progesteron dibanding dengan epitel squamosa normal, sehingga lebih sensitif terhadap induksi karsinogenesis (Fernandes *et al*, 2012). Esterogen akan menginduksi terjadinya proliferasi sel mutasi sedangkan dan progesteron 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).

D. Merokok dengan kejadian Karsinoma Serviks Karsinoma Sel Skuamosa

Merokok dianggap salah satu faktor resiko penyebab terjadinya kanker serviks dimana risiko terkena kanker serviks lebih tinggi terjadi pada wanita perokok.

Tetapi hasil pada penelitian ini diketahui bahwa proporsi kasus terbesar kanker serviks karsinoma sel skuamosa terjadi pada kelompok responden yang

tidak pernah merokok sebesar 89,7 % didapatkan hasil analisis nilai $p = 1,000$ artinya tidak ada hubungan yang signifikan antara yang merokok dengan kejadian karsinoma serviks. Hasil penelitian di RSPAD Gatot Soebroto umumnya responden tidak merokok, sehingga merokok bukan merupakan faktor risiko untuk terjadinya karsinoma sel skuamosa serviks.

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lubis dkk.(2017) nilai p -value= 0,346 yang menyatakan tidak adanya pengaruh yang signifikan antara merokok terhadap kejadian kanker serviks. Namun hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Dewi, dkk (2012), dimana paparan asap rokok >4 jam perhari 4 kali meningkatkan kejadian lesi prakanker serviks.

Hubungan merokok dengan karsinogenesis adalah terdapatnya kelainan pada sistem kekebalan sistemik dan perifer perokok, yang mencakup ketidakseimbangan produksi dari pro- dan anti- sitokin inflamasi. Zat kimia benzyrene akan mengakibatkan jumlah sel *Langerhan* pada lapisan sel serviks yang berfungsi sebagai proteksi pada serviks jumlahnya menurun dan menyebabkan penurunan fungsi sistem imun dan menyebabkan penurunan kemampuan tubuh untuk melawan virus HPV. Paparan nikotin dalam jangka panjang akan mempengaruhi proliferasi, menginhibisi proses apoptosis, dan menstimulasi *vascular endothelial growth factor* dengan meningkatkan kepadatan microvessel (Moutinho, 2011) .

IV.3.3. Hasil Uji Multivariat

Setelah dilakukan seleksi variable bivariate sebagai awal untuk melakukan uji multivariat didapatkan 4 variabel faktor penentu yang bisa digunakan untuk menentukan model akhir dan hasil secara statistik yang mempunyai pengaruh dominan menjadi penyebab kejadian karsinoma sel skuamosa serviks di RSPAD Gatot Soebroto yaitu faktor paritas. Kekuatan hubungan pada variabel tersebut dapat dilihat dari nilai *odds ratio* (OR), sehingga paritas ≥ 3 kali 0,093 kali lebih beresiko untuk terjadinya karsinoma serviks. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Lubis dkk (2017), paritas ≥ 3

akan berpeluang berisiko lebih besar 7 kali menderita kanker serviks dibanding dengan wanita dengan paritas < 3 menunjukkan paritas merupakan variable dominan yang berpengaruh terhadap kejadian kanker serviks.

Semakin banyak jumlah anak semakin berisiko 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). Sel metaplasia memiliki lebih banyak reseptor esterogen dan progesteron dibanding dengan epitel squamosa normal, sehingga lebih sensitif terhadap induksi karsinogenesis (Fernandes *et al*, 2012).

Pada jaringan yang mengalami trauma terjadi peningkatan stress oksidatif dan memudahkan terjadinya kerusakan pada DNA sel dikarenakan infeksi HPV (Jensen *et al.*, 2013). Pengaruh hormonal pada saat kehamilan akan terjadi peningkatan progesteron. Dimana progesteron (saat hamil) akan menginduksi onkogen HPV menjadi stabil dan esterogen menginduks terjadinya proliferasi sel menyebabkan sel yang mengalami mutasi terjadi proliferasi secara progresif. (Mayrita and Handayani, 2014).

Sementara itu pada variabel lama penguasaan kontrasepsi hormonal ≥ 4 tahun akan 4,3 kali lebih berisiko untuk terjadinya karsinoma serviks sel skuamosa. 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. Estrogen bertindak sebagai agen anti-apoptosis yang memungkinkan proliferasi sel yang terinfeksi HPV onkogenik (Fallis, A.G8. Hoffman, Barbara L, 2013). Progesteron akan menstabilkan onkogen HPV sehingga memudahkan integrasi DNA virus ke dalam genom sel penjamu, selain itu hormone saat kehamilan

akan menurunkan kekebalan mukosa zona transformasi (Mayrita and Handayani, 2014)

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 pada HPV berikatan dan menurunkan protein penekan tumor retinoblastoma (pRb). Ikatan Rb dengan E2F yang terputus, menyebabkan E2F ekspresi gen teraktifasi dan memberi sinyal melanjutkan siklus pembelahan, sehingga ekspresi gen dan sinyal pembelahan sel akan diteruskan ke gen fase sintesa DNA (Asiaf *et al.*, 2014).

IV.3.4. Keterbatasan Penelitian

Penelitian dilakukan dengan sesuai prosedur, namun terdapat keterbatasan, diantaranya adalah:

- a. Penelitian ini dilakukan secara *cross sectional* yaitu pengambilan data dalam satu waktu sehingga sulit mengukur faktor risiko secara akurat dari waktu ke waktu. Sehingga penelitian ini tidak dapat menentukan lama waktu responden menderita karsinoma serviks.
- b. Masih ada faktor resiko yang tidak diteliti oleh peneliti seperti perilaku seksual dari pasangan pria, jumlah pasangan, riwayat penyakit infeksi lainnya atau riwayat penyakit imunodefisien.