

BAB II

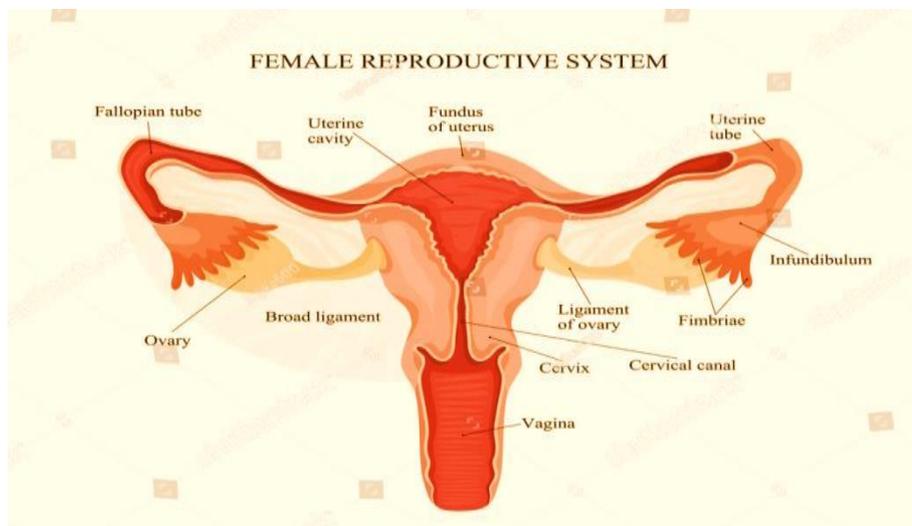
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Serviks

2.1.1. Pengertian

Kanker serviks atau kanker leher rahim merupakan kanker yang tumbuh di dalam leher rahim (serviks) yaitu daerah yang terdapat pada organ reproduksi wanita, yang merupakan pintu masuk ke arah rahim (uterus) dengan vagina (Marjikoen, 2007). Pengertian kanker serviks berdasarkan Panduan Praktek Klinik Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUP. Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2016 adalah penyakit keganasan primer pada serviks uterus. Serviks adalah bagian dari uterus yang bentuknya silindris, diproyeksikan ke dinding vagina anterior bagian atas dan berhubungan dengan vagina melalui sebuah saluran yang dibatasi ostium eksternum dan internum.

2.1.2. Anatomi Serviks



Gambar 2.1. Anatomi Serviks

Sumber: Graff, D.V., 2001. *Female Reproductive System. In: Human Anatomy*. 6th ed. McGraw-Hill, 735.

Serviks merupakan bagian dari uterus. Serviks dari uterus yang sedang tidak hamil berbentuk kerucut, panjangnya berukuran sekitar 2-4 cm dan berdiameter sekitar 2,5 cm. Sebagian dari panjang serviks berada di supravaginal dan terletak di dekat anterior vesika urinaria. Posisi serviks dipertahankan oleh *uterosacral ligaments* dan *transverse cervical ligaments (cardinal ligaments)*. Persarafan dari serviks adalah melalui cabang saraf kedua, saraf ketiga, dan saraf keempat dari *nervus sacralis*.

2.1.3. Epidemiologi Kanker Serviks

Kanker serviks menempati urutan keempat dari penyakit kanker dan juga urutan keempat kematian akibat kanker di dunia pada populasi wanita, terdapat 570.000 kasus dan 311.000 kematian di seluruh dunia (Bray et al., 2018). Di Indonesia, kanker serviks menempati urutan ke-2 dari penyakit kanker dengan jumlah kasus baru sebanyak 32.469 dan jumlah kematian sebanyak 18.279 pada tahun 2018 (WHO, 2018).

2.1.4. Tipe Kanker Serviks

Tipe utama kanker serviks berdasarkan pengamatan di mikroskop adalah karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma. Berikut tipe kanker serviks :

- Karsinoma sel skuamosa (sekitar 80-85% kasus)
- Adenokarsinoma
- Karsinoma Adenoskuamosa
- *Small cell carcinoma*
- *Neuroendocrine tumor glassy cell carcinoma*
- *Villoglandular carcinoma*
- *Undifferentiated carcinoma*

(Deverakonda & Gupta, 2016)

2.1.5. Etiologi Kanker Serviks

Human Papilloma Virus (HPV) merupakan agen penyebab pada hampir semua kasus kanker serviks invasif dan neoplasia intraepitel serviks (*Cervical Intraepithelial Neoplasid/ CIN*). Berdasarkan *evidence base* epidemiologi, klinik, dan laboratorium, HPV merupakan “*necessary cause*” kanker serviks, yang artinya bahwa kanker serviks tidak akan terjadi dan berkembang tanpa adanya DNA (*Deoxyribo Nucleic Acid*) HPV (Bosch, Lorincz, Muñoz, Meijer, & Shah, 2002).

Tipe HPV genital terdapat 40 jenis, 15 tipe diantaranya bersifat onkogenik. Lebih dari 70% kanker serviks didominasi oleh HPV subtype 16 dan 18. Pada kondisi awal, infeksi HPV bersifat sementara, dimana virus tidak menyebabkan neoplasia serviks. Namun bilamana infeksi HPVnya terjadi secara persisten, maka dapat berkembang menjadi CIN bahkan kanker serviks, dimana proses ini dapat terjadi dalam waktu sekitar 15 tahun, walaupun sebagian kasus melaporkan dapat terjadi lebih cepat (HOGI, 2018).

Diperkirakan setiap 1 juta wanita yang terinfeksi, hanya 10% atau 100.000 yang berkembang terjadi perubahan sel serviks pre kanker (displasia serviks). Di antara 100.000 wanita ini, sekitar 8% atau 8.000 wanita yang berkembang terjadi kanker awal dengan adanya perubahan pada lapisan luar sel serviks (*carcinoma in situ*), dan sekitar 1.600 wanita akan berkembang terjadi kanker serviks invasif (Galani & Christodoulou, 2009).

2.1.6. Faktor Risiko Kanker Serviks

Sebagian besar faktor risiko kanker serviks akibat dari peningkatan risiko terjangkitnya HPV atau penurunan respon imun terhadap infeksi HPV (HOGI, 2018), seperti melakukan hubungan seksual usia muda, berganti-ganti pasangan (*multipartner*), riwayat penyakit menular seksual, penyakit immunosupresi (HIV, penggunaan obat immunosupresi), tingkat sosial ekonomi rendah, dan kebiasaan merokok (HOGI, 2018).

Penjelasan beberapa faktor resiko yang dapat mempengaruhi insiden kanker serviks di dunia yaitu antara lain:

1. Infeksi akibat Hubungan Seksual

a. Human Papillomavirus (HPV)

Penyebab utama terjadinya lesi pre kanker dan lesi kanker adalah infeksi oleh tipe HPV. Infeksi virus ini ditransmisikan melalui hubungan seksual yang menyebabkan lesi intraepitel skuamosa. Sebagian besar lesi akan hilang dalam waktu 6 –12 bulan dengan intervensi imunologi. Namun, terdapat beberapa kasus lesi berkembang menjadi kanker (Hausen, 2002).

Mekanisme HPV menimbulkan karsinogenesis adalah karena adanya aktivitas 2 onkoprotein virus yaitu E6 dan E7, dimana kedua onkoprotein ini mempengaruhi gen utama supresi tumor, yaitu P53 dan retinoblastoma. Selain itu E6 dan E7 menimbulkan perubahan DNA host dengan metilasi DNA virus, yang pada akhirnya mengakibatkan perubahan pada jalur seluler yang mengatur integritas gen, adhesi sel, respon imun, apoptosis, dan kontrol seluler (Galani & Christodoulou, 2009).

b. Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Resiko berkembangnya infeksi dari tipe HPV lebih tinggi terjadi pada wanita dengan HIV (Palefsky, 2007). Hasil penelitian tentang hubungan antara HIV dan kanker serviks menduga bahwa kejadian kanker serviks lebih tinggi pada infeksi HPV persisten dengan virus onkogen multiple, hasil pap smear yang abnormal, dan lebih tingginya insiden *cervical intraepithelial neoplasid/* CIN dan karsinoma serviks invasif pada penderita dengan HIV (Pantanowitz dan Michelow, 2011).

2. Faktor Reproduksi dan Seksual

a. Pasangan Seksual

Risiko kanker serviks lebih tinggi terjadi pada orang dengan pasangan multi seksual (Liu, Liu, Liu, Ye, & Chen, 2015), karena dengan pasangan multi seksual berkontribusi terhadap peningkatan risiko infeksi HPV. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa peningkatan risiko kanker serviks

disumbangkan oleh perilaku seksual dan reproduksi dimana pasangan seksual banyak berpengaruh pada resiko kanker serviks (No name, 2019).

b. Usia Saat Melakukan Hubungan Seksual Pertama Kali

Penelitian oleh Liu *et al* (2015) membuktikan bahwa terdapat risiko lain yang berkontribusi terhadap risiko kejadian kanker serviks karena didapatkan risiko kanker masih tetap tinggi walaupun setelah mengontrol infeksi HPV. Faktor usia saat pertama kali melakukan hubungan seksual merupakan salah satu faktor risiko kanker serviks, dimana pada usia yang lebih tua diagnosis lebih rendah. Suatu penelitian kasus kontrol tentang pengaruh usia saat melakukan hubungan seksual untuk pertama kalinya terhadap kejadian kanker serviks yang dilakukan di 8 negara berkembang didapatkan bahwa kejadian kanker serviks lebih tinggi pada usia ≤ 16 tahun dengan *Odds Ratio* (OR) 2,31 (95% CI: 1,85-2,87), dibanding dengan usia 17-20 tahun dengan OR 1,80 (95% CI: 1,50-2,39), sedangkan usia ≥ 21 tahun OR=1 (Louie *et al.*, 2009).

Usia saat melakukan hubungan seksual pertama kali, usia saat pernikahan pertama dan usia saat kehamilan pertama saling terkait secara kuat dan memiliki perkiraan risiko kejadian kanker serviks yang sama. Risiko kanker serviks 2,4 kali lebih besar terjadi pada individu dengan usia saat melakukan hubungan seksual dan usia saat kehamilan pertama pada usia ≤ 16 tahun dibandingkan dengan individu pada usia ≥ 21 tahun (Louie *et al.*, 2009).

Berdasarkan etiologi infeksi, wanita dengan pasangan seksual yang banyak dan melakukan hubungan seksual pada usia dini akan meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks. Hal ini disebabkan karena faktor kepekaan sel kolumnar serviks terhadap metaplasia. Suatu penelitian mendapatkan bahwa wanita yang berhubungan seksual sebelum usia 18 tahun akan berisiko terkena kanker serviks lima kali lipat. Didukung dengan penelitian Rasjidi (2009) bahwa usia saat pertama kali melakukan hubungan seksual maupun jumlah pasangan seksual merupakan faktor risiko yang tinggi terjadi kanker serviks.

c. Usia saat kehamilan pertama

Usia *menarche* atau menopause tidak mempengaruhi risiko kanker serviks (Rasjidi, 2009). Namun usia saat kehamilan dan usia saat berhubungan seksual pertama kali memiliki pengaruh yang sangat tinggi, yaitu OR 58,07, 95% CI : 27,88–120,95 (Reis, Beji, & Kilic, 2011).

d. Karakteristik Pasangan Seksual

Karakteristik pasangan seksual berpengaruh terhadap risiko kanker serviks. Pasangan seksual yang menderita kanker penis atau riwayat istri meninggal akibat kanker serviks akan meningkatkan risiko kanker serviks. Oleh karenanya, sirkumsisi dikaitkan dengan penurunan faktor risiko (Rasjidi, 2009).

e. Paritas

Terdapat hubungan langsung antara risiko kanker serviks dengan paritas, bahwa paritas >3 meningkatkan risiko kejadian kanker (Hildesheim et al., 2001). Jumlah kelahiran meningkatkan risiko lesi kanker menjadi kanker serviks, khususnya bagi wanita yang sudah terdapat risiko tinggi terinfeksi HPV (Jensen et al., 2013).

f. Penggunaan Kontrasepsi Oral

Penggunaan kontrasepsi oral kombinasi berkaitan dengan peningkatan risiko kejadian kanker serviks. Berdasarkan studi epidemiologi kanker serviks internasional bahwa risiko relatif kanker serviks meningkat dengan lamanya waktu penggunaan kontrasepsi oral. Bahwa penggunaan kontrasepsi oral lebih dari 5 tahun atau lebih akan meningkatkan risiko kejadian kanker serviks dua kali lipat (Hildesheim et al., 2001).

3. Faktor Perilaku

a. Kebiasaan Merokok

Mekanisme kerja rokok terhadap kejadian kanker serviks bisa langsung atau melalui efek immunosupresif dari merokok. Suatu studi menyatakan bahwa ada hubungan antara merokok dengan kanker serviks sel skuamosa (bukan adenoskuamosa atau adenokarsinoma). Bahan karsinogenik dari rokok dapat merusak DNA sel epitel skuamosa dan bersama infeksi HPV dapat mencetuskan transformasi keganasan. Bahan karsinogenik spesifik dari tembakau dapat dijumpai dalam lendir dari mulut rahim pada wanita perokok. (Rasjidi, 2009). Hal ini sejalan dengan penelitian Roura et al (2014) menyatakan bahwa mekanisme kejadian kanker serviks akibat merokok yaitu induksi lokal supresi imun oleh metabolit tembakau. Selain itu, zat kimiawi yang terdapat pada rokok seperti nikotin menyebabkan kerusakan DNA sel skuamosa. Risiko kanker menurun sebesar 50% pada individu yang telah berhenti merokok selama 10 tahun dibandingkan dengan individu yang perokok. Sedangkan perokok pasif tidak ada hubungan dengan peningkatan risiko kejadian kanker serviks (Roura *et al.*, 2014).

b. Obesitas

Obesitas meningkatkan resiko kanker serviks dan insiden adenokarsinoma serviks karena kaitannya dengan faktor hormonal (Lee, So, Piyathilake, & Kim, 2013; Poorolajal & Jenabi, 2015). Kanker adenokarsinoma dapat menghasilkan efek mitogenik dari peningkatan estrogen pada kanker serviks kelenjar (Modesitt & Nagell, 2005).

4. Faktor Nutrisi dan Diet

Faktor nutrisi memiliki efek protektif melawan kanker serviks melalui mekanisme biologi. Vitamin C dan vitamin E memegang peranan penting dalam meningkatkan respon mukosa terhadap infeksi dan proteksi melawan radikal bebas dengan sebagai antioksidan yang mengatur respon imun dan mengurangi replikasi virus dan ekspresi gen (González *et al.*, 2011).

Suatu penelitian di dua rumah sakit pada pasien berbagai jenis kanker serviks, didapatkan bahwa terdapat hubungan terbalik antara *lycopene* dan *tocopherol serum* dengan intake nutrisi sayuran hijau tua dan sayuran kuning serta buah- buahan dengan risiko kanker invasif. Sehingga diet yang sehat dan seimbang meningkatkan kadar antioksidan yang pada akhirnya memegang peranan dalam mencegah neoplasia serviks (Tomita *et al.*, 2010).

5. Faktor Demografi

a. Usia

Hubungan antara usia dan kanker serviks diduga karena dengan bertambahnya usia, terjadi perubahan anatomi (retraksi) dan perubahan histologi (metaplasia). Selain itu merupakan gabungan dari risiko meningkatnya dan bertambah lamanya waktu paparan terhadap karsinogen serta makin melemahnya sistem kekebalan tubuh akibat bertambahnya usia (Momenimovahed & Salehiniya, 2017).

b. Etnis dan Faktor Sosial

Wanita dengan tingkat sosialekonomi yang rendah memiliki faktor risiko lima kali lebih besar daripada wanita dengan tingkat sosial ekonomi yang tinggi. Hubungan ini mungkin dirancukan dengan hubungan seksual dan akses ke sistem pelayanan kesehatan (Rasjidi, 2009).

c. Pekerjaan

Paparan seseorang terhadap bahan tertentu dari suatu pekerjaan (debu, logam, bahan kimia, atau oli mesin) dapat menjadi faktor risiko kanker serviks (Rasjidi, 2009). Suatu penelitian didapatkan Odds Ratio (OR) dari variabel pekerjaan adalah 9,184 dengan makna bahwa wanita dengan pekerjaan berat lebih berisiko 9 kali menderita kanker serviks dibandingkan dengan wanita dengan pekerjaan ringan (Damayanti, 2013).

6. Penyakit Inflamasi

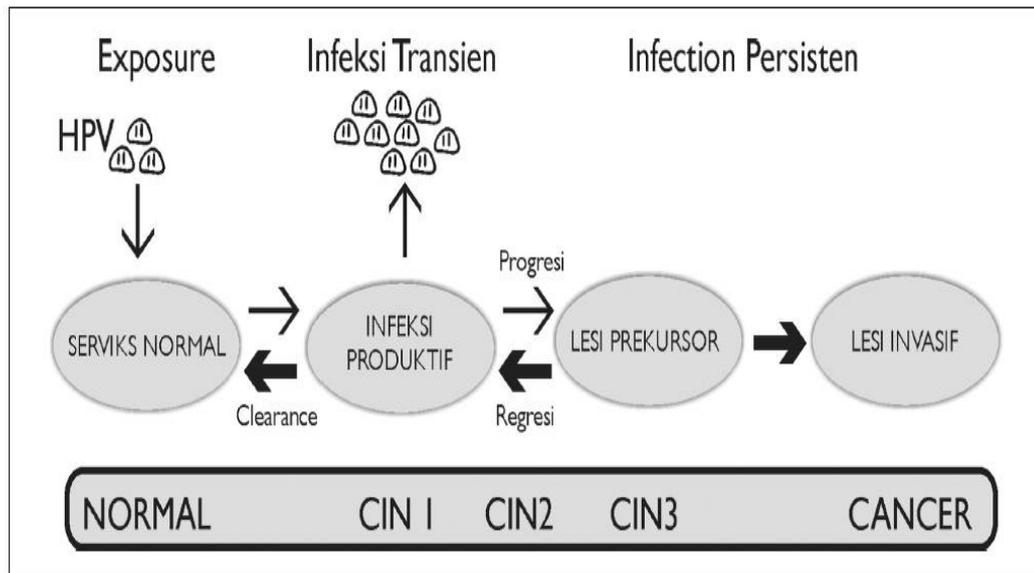
Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui peran penyakit inflamasi terhadap kejadian kanker serviks. Suatu penelitian kohort diketahui risiko displasia serviks dan kanker serviks meningkat pada pasien rematoid artritis dan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) baik dengan atau tanpa penggunaan obat immunosupresi atau sistemik atau obat steroid, yaitu sebesar 1,49 (95% CI: 1,11-2,01). Risiko juga meningkat pada pasien dengan penyakit radang usus yang sebelumnya telah menggunakan obat immunosupresi atau steroid, yaitu sebesar 0,96 (95% CI: 0,73-1,27) (Kim *et al.*, 2015) .

7. Faktor Host

Salah satu penelitian tentang sensitifitas genetik host terhadap kejadian kanker serviks, bahwa varian genetik host bertanggung jawab dalam menentukan risiko patogenesis kanker serviks dalam dua tahap penting, yaitu persisten HPV dan perkembangan penyakit (Wang *et al.*, 2010).

2.1.7. Patofisiologi Kanker Serviks

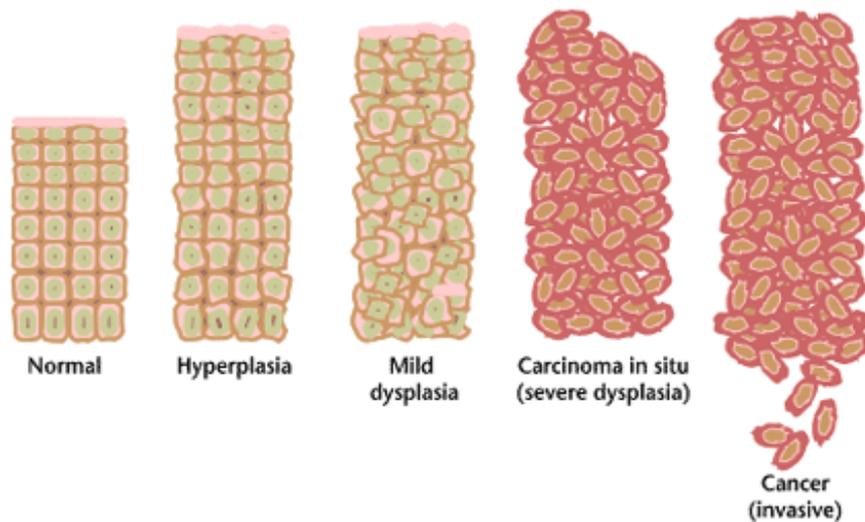
Perkembangan kanker invasif berawal dari terjadinya lesi neoplastik pada lapisan epitel serviks, dimulai dari *Cervical Intraepithelial Neoplasid* (CIN) 1, CIN 2, CIN 3 atau Karsinoma *in Situ* (KIS) (NCCN, 2013). Selanjutnya ini akan berkembang menjadi karsinoma mikroinvasif dan invasif setelah menembus membran basalis (Kementerian Kesehatan, 2016).



Gambar 2.2 Perkembangan Penyakit Kanker Serviks

Sumber : *National Comprehensive Cancer Network (2013)*

Berikut ini adalah gambaran perkembangan sel normal dan akhirnya menjadi sel kanker :



Gambar 2.3 Perkembangan sel normal menjadi kanker

Sumber : Wikipedia, 2019

Penjelasan secara lengkap menurut Desen (2013) sebagai berikut:

1. CIN 1 : Hiperplasia atipikal ringan: yaitu 1/3 sel di bagian bawah epitel skuamosa serviks susunannya menjadi kacau, polaritas lenyap, dismorfosis inti, hiperkeratosis, ukuran dan morfologi inti tidak beraturan, kromatin bertambah kasar, rasio nukleositoplasma kacau, tampak mitosis atipikal.
2. CIN 2 : Hiperplasia atipikal sedang yaitu 2/3 bagian epitel skuamosa mengalami hiperplasia atipikal, heteropia sel jelas, mitosis banyak.
3. CIN 3 : Hiperplasia atipikal berat dan karsinoma in situ : Hiperplasia atipikal berat menunjukkan hiperplasia atipikal mengenai 2/3 lebih lapisan epitel, hanya 1-2 lapis sel permukaan masih normal, mitosis tampak di seluruh lapisan epitel, karsinoma in situ menunjukkan sel hiperplasia atipikal menempati seluruh lapisan epitel skuamosa, tapi membran basal masih intak, tanpa infiltrasi interstitial. Hiperplasia atipikal dan karsinoma in situ seringkali mengenai glandula tubular uteri.

2.1.8. Deteksi Dini Kanker Serviks

Berdasarkan Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks menurut Kementerian Kesehatan RI tahun 2016, deteksi lesi pra kanker dapat melalui empat metode:

1. Papsmear (konvensional atau *liquid-base cytology/ LBC*)

Prosedur Pap smear adalah dengan mengambil lendir pada serviks dengan spatula kemudian dilakukan pemeriksaan dengan mikroskop. Pap smear merupakan pemeriksaan sitologi yang mendeteksi adanya perubahan-perubahan sel serviks yang abnormal.

2. Inspeksi Visual Asam Asetat (IVA)

Prosedur tes IVA (Inspeksi Visual Asam Asetat) adalah dengan cara mengolesi permukaan serviks dengan asam asetat 3-5%. Tes IVA merupakan alternatif skrining untuk kanker serviks, dimana pemeriksaannya sangat mudah dan praktis untuk dilakukan, bahkan dapat dilakukan oleh tenaga

kesehatan non dokter ginekologi, bidan praktek dan tenaga kesehatan yang terlatih dan berkompeten. Dinyatakan *acetowhite* positif bila tampak bercak-bercak putih pada permukaan serviks yang abnormal.

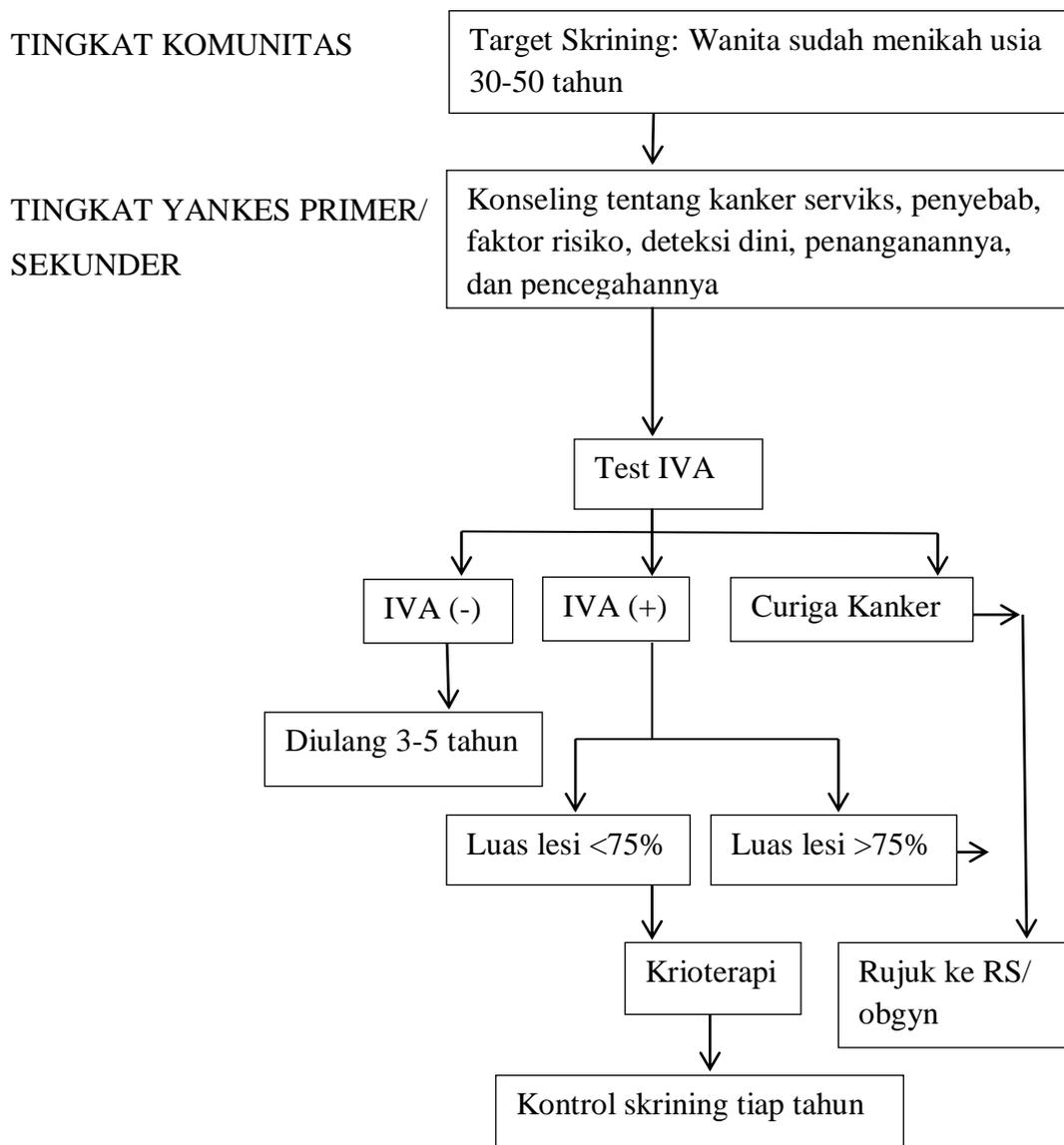
3. Inspeksi Visual Lugoliodin (VILI)

Pemeriksaan ini dinamakan juga dengan tes *Schiller*, yaitu pemeriksaan menggunakan lugol yodium bukan asam asetat dan juga didasarkan pada perubahan warna.

4. Test DNA HPV (*genotyping/ hybrid capture*)

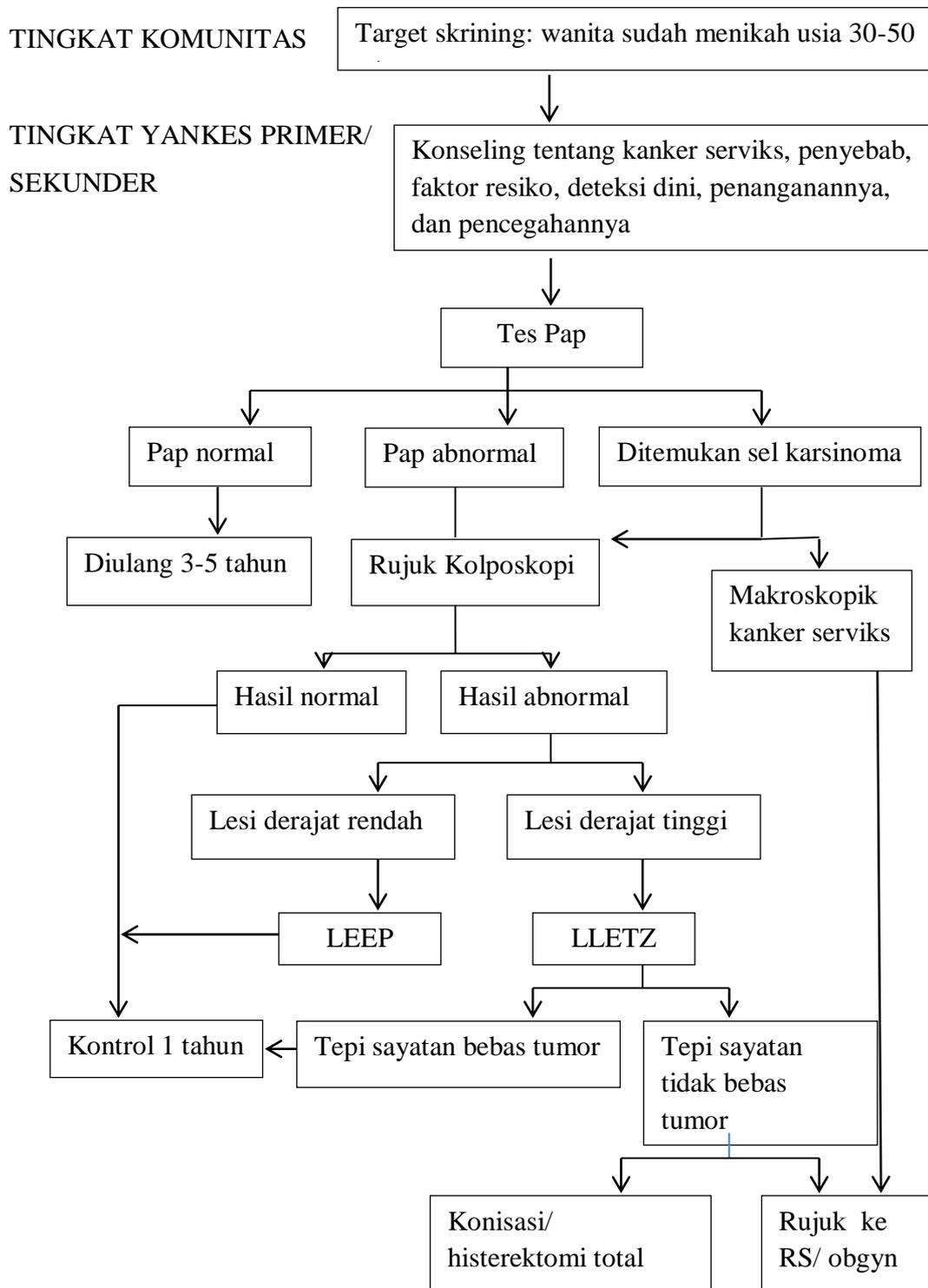
Pemeriksaan DNA HPV digunakan untuk mendeteksi keberadaan virus HPV terutama yang *high risk* dan memiliki beberapa peran dalam penapisan kanker serviks, antara lain: meningkatkan *negative predictive value*, memberikan hasil prediksi lesi pra kanker lebih baik, dan lebih obyektif dibanding pemeriksaan sitologi saja (sebagai penapisan kanker serviks).

Bagan berikut di bawah ini menggambarkan program skrining kanker serviks dengan tes IVA dan papsmear berdasarkan Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks (Kementerian Kesehatan RI, 2016) :



Bagan 2.1 Algoritme Diagnosis Dini dan Tata Laksana (Program Skrining)

Sumber : Kementerian Kesehatan RI (2016)



Bagan 2.2 Algoritme Deteksi Dini (Program Skrining) dengan Tes IVA

Sumber : Kementerian Kesehatan R (2016)

2.1.9. Diagnosis Kanker Serviks

Diagnosis kanker serviks ditegakkan atas dasar anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan klinik berdasarkan Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks :

Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Lesi pra kanker pada umumnya tidak menimbulkan gejala. Gejala akan timbul bila telah menjadi kanker invasif, berupa perdarahan saat berhubungan intim (*contact bleeding*) dan keputihan. Pada stadium lanjut, gejala dapat berupa nyeri pinggang atau perut bagian bawah karena desakan tumor di daerah pelvik ke arah lateral sampai obstruksi ureter, bahkan sampai oligo atau anuria. Gejala lanjutan sesuai infiltrasi tumor ke organ yang terkena, dapat berupa fistula vesikovaginal, fistula rektovaginal, edema tungkai (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang dapat berupa kolposkopi, biopsi serviks, sistoskopi, rektoskopi, USG, BNO- IVP, foto thoraks, *bone scan*, CT scan atau MRI, PET scan. Bila terdapat kecurigaan metastasis ke kandung kemih atau rektum harus dikonfirmasi dengan biopsi dan histologik. Konisasi dan amputasi serviks dianggap sebagai pemeriksaan klinik. Khusus pemeriksaan sistoskopi dan rektoskopi dilakukan hanya pada kasus dengan stadium IB2 atau lebih. Penentuan stadium kanker serviks didasarkan atas pemeriksaan klinik, dimana stadium klinik sebagai landasan dalam menentukan jenis pengobatan dan prognosis (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

2.1.10. Stadium Kanker Serviks

Sistem kategori stadium menurut FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) pada tabel 2.1 biasanya digunakan untuk kanker organ reproduksi wanita, termasuk kanker serviks. Pemeriksaan ginekologi yang

menyeluruh sangat penting dalam penentuan stadium FIGO. Jika terjadi keraguan dalam penentuan stadium, pemakaian anestesi selama pemeriksaan dapat dilakukan (HOGI, 2018).

Tabel 2.1 Klasifikasi Stadium Klinik berdasarkan FIGO 2009

I	Karsinoma serviks terbatas di uterus (ekstensi ke korpus uterus dapat diabaikan)
IA	Karsinoma invasif didiagnosis hanya dengan mikroskop. Semua lesi yang terlihat secara makroskopis, meskipun invasi hanya superfisial, dimasukkan ke dalam stadium IB
IA1	Invasi stroma tidak lebih dari 3,0 mm kedalamannya dan 7,0 mm atau kurang pada ukuran secara horizontal
IA2	Invasi stroma lebih dari 3,0 mm dan tidak lebih dari 5,0 mm dengan penyebaran horizontal 7,0 mm atau kurang
IB	Lesi terlihat secara klinik dan terbatas di serviks atau secara mikroskopis lesi lebih besar dari IA2
IB1	Lesi terlihat secara klinik berukuran dengan diameter terbesar 4,0 cm atau kurang
IB2	Lesi terlihat secara klinik berukuran dengan diameter terbesar lebih dari 4,0 cm
II	Invasi tumor keluar dari uterus tetapi tidak sampai ke dinding panggul atau mencapai 1/3 bawah vagina
IIA	Tanpa invasi ke parametrium
IIA1	Lesi terlihat secara klinik berukuran dengan diameter terbesar 4,0 cm atau kurang
IIA2	Lesi terlihat secara klinik berukuran dengan diameter terbesar lebih dari 4,0 cm
IIB	Tumor dengan invasi ke parametrium
III	Tumor meluas ke dinding panggul/ atau mencapai 1/3 bawah vagina dan/ atau menimbulkan hidronefrosis atau afungsi ginjal

IIIA	Tumor mengenai 1/3 bawah vagina tetapi tidak mencapai dinding panggul
IIIB	Tumor meluas sampai ke dinding panggul dan/ atau menimbulkan hidronefrosis atau afungsi ginjal
IVA	Tumor menginvasi mukosa kandung kemih atau rectum dan/ atau meluas keluar panggul kecil (<i>true pelvis</i>)
IVB	Metastasis jauh (termasuk penyebaran pada peritoneal, keterlibatan kelenjar getah bening supraklavikula, mediastinal, atau para aorta, paru, hati, atau tulang)

Sistem TNM

Sistem TNM (Tumor, Nodus, and Metastasis) merupakan pengelompokan stadium kanker yang dikembangkan oleh *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Sistem TNM merupakan sistem stadium kanker yang paling banyak digunakan. Sistem ini memberikan huruf dan angka pada kanker untuk menggambarkan tumor (T), kelenjar getah bening (N), dan berapa banyak kanker yang telah bermetastasis (M). Sistem ini membantu untuk menentukan stadium keseluruhan kanker, dengan rincian informasi yang dimaksud sebagai berikut:

- **Tumor (T)**

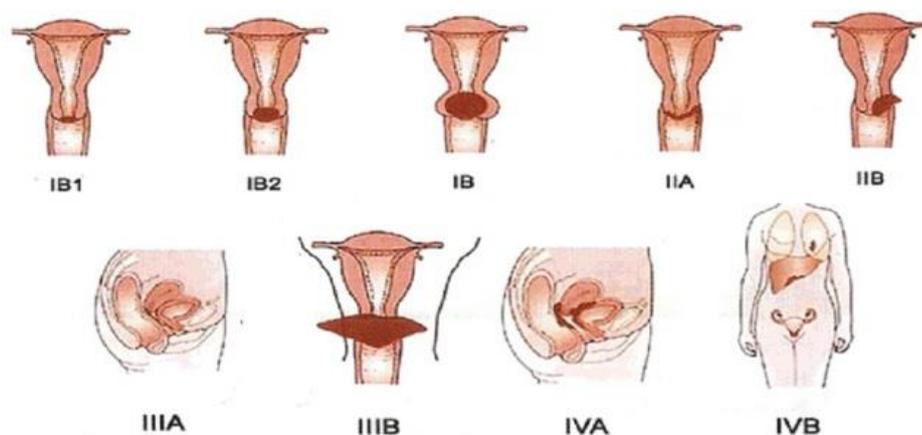
Kategori T ini akan memberikan informasi tentang umur, seperti ukurannya, berapa banyak, dan apakah tumor telah menyebar ke jaringan yang lain. Contohnya: T0: berarti tidak ada tumor yang bisa diukur. Semakin tinggi angka, akan semakin besar ukuran tumor.

- **Kelenjar Getah Bening (N)**

Kategori N menjelaskan apakah kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening. N akan diikuti dengan angka 0-3. Kelenjar bening merupakan kelenjar yang melawan virus dan bakteri sebelum virus dan bakteri menginfeksi tubuh. Jika hasil adalah N0, kelenjar getah bening tidak terlibat. Semakin tinggi angka, maka semakin banyak penyebaran sel kanker pada kelenjar getah bening.

- **Metastasis (M)**

Kategori M menunjukkan apakah kanker telah menyebar ke bagian tubuh yang lain. M diikuti oleh 0 atau 1. Jika kanker sudah menyebar ke organ dan jaringan di bagian tubuh lainnya, akan diklasifikasikan sebagai M1. Sedangkan jika belum ada penyebaran, akan diklasifikasikan sebagai M0.



Gambar 2.4 Stadium kanker serviks

Sumber : *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*

2.1.11. Tatalaksana Kanker Serviks

1. Tatalaksana Lesi Prakanker

Berbagai metode terapi lesi prakanker serviks dalam Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks (Kementerian Kesehatan RI, 2016):

a. Terapi NIS dengan Destruksi Lokal

Dapat dilakukan dengan beberapa metode antara lain krioterapi dengan N₂O dan CO₂, elektrokauter, elektrokoagulasi, dan laser. Tujuannya adalah untuk mendestruksi lokal lapisan epitel serviks dengan kelainan lesi prakanker yang selanjutnya pada fase penyembuhan akan digantikan dengan epitel skuamosa yang baru.

b. Krioterapi

Merupakan metode yang digunakan untuk mendestruksi lapisan epitel serviks dengan metode pembekuan atau *freezing* hingga sekurang- kurangnya - 20°C selama 6 menit (teknik *Freeze-thaw-freeze*) dengan menggunakan gas N₂O atau CO₂.

c. Elektrokauter

Metode ini menggunakan alat elektrokauter atau radiofrekuensi dengan melakukan eksisi *Loop diathermy* terhadap jaringan lesi prakanker pada zona transformasi.

d. Diatermi Elektrokoagulasi

Metode ini dapat memusnahkan jaringan lebih luas dan efektif jika dibandingkan dengan elektrokauter, tetapi harus dilakukan dengan anestesi umum. Tindakan ini memungkinkan untuk memusnahkan jaringan serviks sampai kedalaman 1 cm, tetapi fisiologi serviks dapat dipengaruhi, terutama jika lesi tersebut sangat luas.

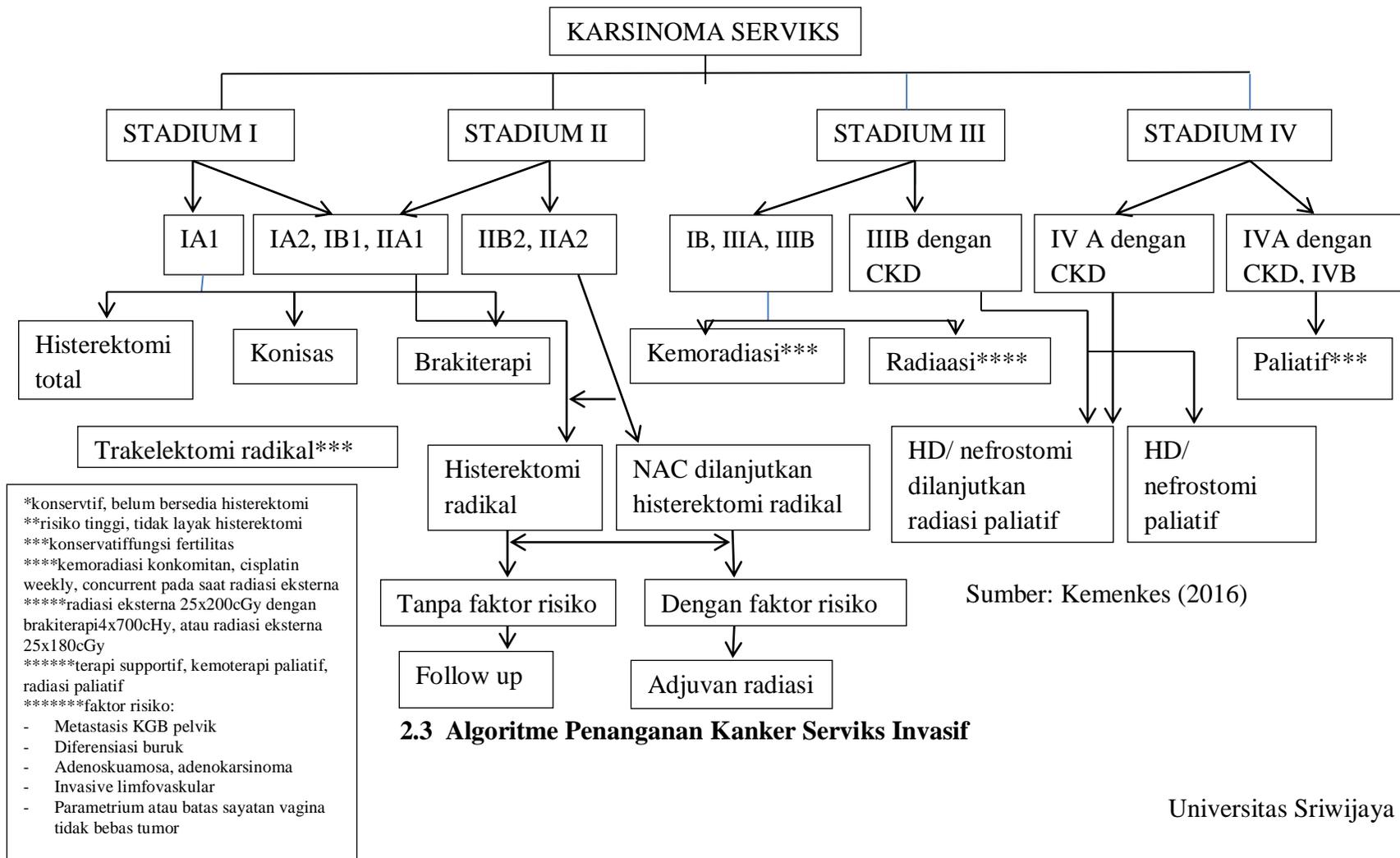
e. Laser

Sinar laser (*light amplification by stimulation emission of radiation*), suatu muatan listrik dilepaskan dalam suatu tabung yang berisi campuran gas helium, gas nitrogen, dan gas CO₂ sehingga akan menimbulkan sinar laser yang mempunyai panjang gelombang 10,6 u. Perubahan patologis yang terdapat pada serviks dapat dibedakan dalam dua bagian, yaitu penguapan dan nekrosis.

2. Tatalaksana Kanker Serviks Invasif

Beragai jenis tatalaksana kanker serviks invasif berdasarkan stadium kanker terdapat dalam Buku Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks (Kementerian Kesehatan RI, 2016). Pilihan tatalaksana juga sesuai dengan kondisi pasien dan apakah fertilitas masih diperlukan.

Penanganan kanker serviks invasif berdasarkan Panduan Praktek Kanker Serviks (Kementerian Kesehatan RI, 2016) sebagai berikut:



1.1.12. Komplikasi

Komplikasi kanker serviks dapat terjadi sebagai efek samping dari tindakan atau sebagai akibat dari perkembangan penyakit (No name, 2017). Komplikasi akibat perkembangan penyakit kanker serviks antara lain:

1. Nyeri

Nyeri hebat dapat terjadi jika kanker telah menyebar ke ujung syaraf, tulang dan otot. Nyeri dapat dikontrol secara efektif dengan pemberian obat-obatan penghilang rasa nyeri.

2. Gagal Ginjal

Pada kanker stadium lanjut, tumor kanker dapat menekan ureter sehingga menghalangi aliran urin keluar dari ginjal. Hal ini menyebabkan penumpukan urin di dalam ginjal yang disebut dengan hidronefrosis, suatu kondisi ginjal membengkak dan meregang. Bila hal ini tidak diatasi, maka fungsi ginjal akan menurun atau hilang, yang disebut dengan gagal ginjal. Pilihan penatalaksanaan gagal ginjal akibat kanker serviks antara lain mengalirkan urin keluar dengan memasang selang (*percutaneous nephrostomy*). Selain itu dengan memasang selang yang terbuat dari metal (*stent*) untuk melebarkan ureter.

3. Pembekuan Darah

Kanker serviks dapat menjadikan darah lebih kental dan cenderung untuk terjadi pembekuan darah. Tumor yang berukuran besar dapat menekan pembuluh darah vena di pelvis yang memperlambat aliran darah dan cenderung menyebabkan bekuan darah di kaki. Efek yang fatal adalah bahwa bekuan darah dari vena di kaki dapat mengalir menuju paru-paru dan menghalangi suplai darah, kondisi ini disebut dengan emboli paru. Bekuan darah di kaki dapat diatasi dengan pemberian obat jenis heparin atau warfarin, dan penggunaan *stocking* kompresi yang dapat membantu memperlancar aliran darah menuju tungkai.

4. Perdarahan

Jika kanker menyebar ke vagina, usus, atau kandung kemih, maka dapat menyebabkan perdarahan. Perdarahan dapat terjadi melalui per vaginam atau rektum atau perdarahan saat berkemih. Perdarahan minor dapat diatasi dengan pemberian obat asam traksenamat yang berefek pembekuan darah dan menghentikan perdarahan. Perdarahan mayor sementara diatasi dengan pemasangan tampon per vaginam, dan kemudian dilakukan tindakan pembedahan, radioterapi atau dengan memotong pasokan suplai darah ke serviks.

5. Fistula

Fistula merupakan saluran abnormal antara dua bagian tubuh. Kejadian fistula sangat jarang, yaitu 1 dari 50 kasus kanker serviks stadium lanjut. Yang paling sering terjadi adalah fistula antara kandung kemih dan vagina, kadang – kadang juga terjadi antara vagina dan rektum. Perlu dilakukan pembedahan untuk mengatasi fistula.

6. Keluaran pervaginam

Komplikasi kanker serviks stadium lanjut yang tidak umum adalah keluaran bau yang tidak sedap dari vagina. Hal ini dapat disebabkan karena beberapa hal yaitu rusaknya jaringan, kebocoran pada kandung kemih atau usus yang keluar melalui vagina, atau karena adanya infeksi bakteri pada vagina. Pilihan pengobatan adalah dengan pemberian gel antibakteri yaitu *metronidazole* dan penggunaan pakaian yang mengandung *charcoal*. *Charcoal* adalah senyawa kimia yang efektif dalam menyerap bau yang tidak sedap.

1.1.13. Prognosis

Prognosis kanker serviks sangat tergantung pada seberapa dini kasus terdiagnosis dan dilakukan terapi adekuat pada tingkat stadium. Harapan kesembuhan dapat mencapai 85% untuk stadium I, 50% untuk stadium II, 30% untuk stadium III, dan 5-10% untuk stadium IV (Mapparawe, 2016).

Berdasarkan *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) tahun 2010, angka ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker serviks adalah sebagai berikut:

Tabel 2.2 Prognosis Kanker Serviks Berdasarkan AJCC tahun 2010

Stadium	Ketahanan Hidup 5 tahun
0	93%
I	93%
IA	80%
IIA	63%
IIB	58%
IIA	35%
IIIB	32%
IVA	16%
IVB	15%

2.2. Faktor Prognosis Ketahanan Hidup Pasien Kanker Serviks

Beberapa faktor prognostik yang telah diteliti dan ditemukan dapat mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks adalah stadium, ukuran dan histopatologi kanker. Faktor pendukung yang lain adalah adanya metode pencegahan yang efektif dan pengobatan, faktor sosiodemografi seperti usia, suku bangsa dan sosial kultural (Muhamad et al., 2015). Penelitian yang lain menyebutkan faktor lain selain stadium adalah metastasis dan readmisi. (Carneiro et al., 2017).

Berikut akan dijelaskan faktor- faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks yang akan menjadi pertimbangan pemilihan variabel dalam penelitian ini:

a. Stadium

Stadium penyakit, dengan memperhitungkan ukuran tumor, keterlibatan nodus limpa, dan adanya perluasan metastasis merupakan faktor prognostik penting dalam ketahanan hidup pasien kanker serviks. Angka ketahanan hidup pasien grup 2 (Stadium IIA-IVB) dan grup 1 (IA-IB) adalah 32,7% dan 92,3% (Carneiro et al., 2017).

Angka ketahanan hidup berbanding terbalik dengan tingkat stadium klinik, yang bermakna bahwa probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks akan semakin tinggi bilamana stadium klinik semakin rendah. Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun untuk stadium I hingga stadium IV adalah sebagai berikut : sekitar 70,2%, 37,4%, 12,4%, dan 0% (Gayatri et al., 2003).

Penelitian di luar negeri yaitu di California tahun 2009 yang melibatkan 353 pasien sebagai sampel, juga mengindikasikan bahwa stadium kanker merupakan faktor penting ketahanan hidup (Shrivastava & Kulkarni, 2014), sedangkan penelitian Nakaga tahun 2011 pada 55 pasien sebagai sampel, angka ketahanan hidup 5 tahun untuk stadium akhir kanker serviks adalah 61,9%, sementara angka ketahanan hidup stadium awal adalah 100%. Hal ini menunjukkan bahwa diagnosis dini penyakit mengurangi resiko kematian (Nakagawa, Espinosa, Barbieri, & Schirmer, 2011b). Hal ini sejalan dengan penelitian Gayatri *et al* (2003) bahwa dengan tingginya tingkat stadium klinik maka risiko kejadian meninggal semakin tinggi, dimana bila dibandingkan dengan stadium I, resiko meninggal untuk stadium II 2 kali, stadium III 6,3 kali dan stadium IV hampir 4 kali dibandingkan dengan stadium I.

b. Metastasis

Metastasis adalah penyebaran kanker. Angka ketahanan hidup pasien yang bebas metastasis 81,5% (Carneiro et al., 2017). Hal ini sejalan dengan penelitian Lorin *et al* (2015) bahwa hanya sekitar 15% pasien kanker serviks yang mengalami metastasis yang bisa bertahan hidup sampai 5 tahun (Lorin *et al.*, 2015).

Adanya penyebaran kelenjar getah bening pelvis sangat mempengaruhi prognosis, kelangsungan hidup pasien dengan invasi kelenjar getah bening walau telah mendapat terapi adjuvant tetap lebih buruk daripada pasien tanpa invasi kelenjar getah bening. Terapi biasanya tidak memuaskan baik pembedahan maupun radiasi bila telah terjadi metastasis (Mapparawe, 2016).

c. Re- admisi

Penelitian Carneiro *et al* (2017) menyatakan bahwa re-admisi merupakan salah satu dari faktor ketahanan hidup penting pasien kanker serviks. Pasien yang re-admisi dalam waktu 30 hari setelah keluar dari rumah sakit merupakan kelompok risiko lebih. Penyebab berupa keganasan, komplikasi akibat komorbiditas terkait kanker, dan komplikasi yang kadang merupakan akibat dari pengobatan agresif yang dijalankan (Donzé, Lipsitz, Bates, & Schnipper, 2013).

d. Usia

Usia berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien kanker serviks. Ditemukan variasi angka ketahanan hidup pada berbagai golongan usia. Untuk usia <35 tahun angka ketahanan hidup adalah 65,8%, usia 35-49 dan 50-64 tahun adalah 65,8% dan 56,8%, sedangkan usia ≥ 65 tahun adalah 30,9%. Median ketahanan hidup 14 bulan terjadi paling banyak pada kelompok usia 50-64%, sedangkan pasien usia <35 tahun atau usia ≥ 65 tahun memiliki median ketahanan hidup 6 bulan (Vishma, Prakash, Kulkarni, & Renuka, 2015).

Perburukan kualitas hidup pada seseorang yang baru terdiagnosa dan menjalankan pengobatan kanker serviks wanita usia muda lebih banyak terjadi pada usia muda dibanding usia pertengahan (Bifulco *et al*, 2012).

e. Paritas

Wanita nulipara memiliki median waktu ketahanan hidup 18 bulan, sedangkan yang paritas >4 memiliki median waktu ketahanan hidup lebih singkat yaitu 12 bulan (Vishma *et al.*, 2015).

f. Kebiasaan Merokok

Selain sebagai faktor risiko terjadinya kanker serviks, merokok juga berkontribusi terhadap penurunan ketahanan hidup pasien kanker serviks (Cooker *et al.*, 2009). Mekanisme efek merugikan rokok terhadap kejadian kanker serviks masih belum jelas. Namun diyakini bahwa merokok menekan sistem imun dalam berespon terhadap infeksi HPV (Collins, Rollason, Young, & Woodman, 2010). Selain itu, merokok menyebabkan *remodelling* lapisan epitel serviks dan

mengganggu oksigenasi jaringan yang berpengaruh terhadap penggunaan terapi radiasi, dimana dikatakan bahwa prognosis pasien kanker serviks perokok yang menjalani program kemoradiasi akan lebih menurun dibanding pasien yang tidak merokok (Waggoner *et al.*, 2006). Namun ada juga yang mengatakan bahwa hubungan pasien kanker serviks dengan merokok adalah tidak bermakna (Fyles *et al.*, 2002).

Pasien kanker serviks yang dengan kebiasaan merokok memiliki median waktu ketahanan hidup lebih rendah dibanding dengan tidak merokok yaitu masing-masing 8 bulan dan 12 bulan (Vishma *et al.*, 2015). Efek perokok pasif terhadap ketahanan hidup pasien kanker serviks masih dalam perdebatan. (Pradipta, Andrijono, & Fuady, 2018).

g. Lamanya Pengobatan

Pasien yang telah menjalani pengobatan <4 minggu memiliki waktu ketahanan hidup 8 bulan, sedangkan yang telah menjalani pengobatan >6 minggu median waktu ketahanan hidupnya 22 bulan (Vishma *et al.*, 2015).

h. Histopatologi

Tidak ada hubungan bermakna antara tipe histopatologi dengan ketahanan hidup pasien kanker serviks. Karsinoma sel skuamosa adalah tipe yang paling banyak dijumpai, angka ketahanan hidup pada kategori ini lebih rendah dibanding pada pasien dengan adenokarsinoma (Carneiro *et al.*, 2017).

Terdapat perbedaan angka ketahanan hidup berdasarkan hasil histopatologi, dimana pasien dengan karsinoma sel skuamosa memiliki *survival rate* yang lebih tinggi dibanding pasien dengan adenokarsinoma adalah masing-masing 66% dan 63% (Chen *et al.*, 2012). Penelitian di Istanbul didapatkan hal yang berbeda dimana pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa sebanyak 86,9%, sedangkan tipe adenokarsinoma sebanyak 13,1% dengan angka ketahanan hidup 5 tahun yaitu 73% dan 77% (Teke *et al.*, 2014).

i. Pengobatan

Pengobatan kanker serviks berdasarkan pada stadium, ukuran tumor, usia pasien serta komorbiditas (Horn, Fischer, Raptis, Bilek, & Hentschel, 2007). Komite Penanggulangan Kanker Nasional telah menerbitkan Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks dimana telah disusun tata laksana kanker berdasarkan setiap kondisi kanker (HOGI, 2018).

Pengobatan efektif bagi kanker serviks stadium awal adalah radio terapi (RT) dan atau bedah radikal. Sedangkan untuk stadium yang lebih lanjut adalah pembedahan, radiasi, atau kombinasi dengan kemoterapi (Ferlay *et al.*, 2010) atau kombinasi kemoterapi dengan radioterapi (CCRT/ *concurrent chemoradiation*) (Hsiesh *et al.*, 2013). Untuk kasus kanker serviks stadium awal dilakukan histerektomi radikal, namun bagi pasien yang masih ingin hamil, maka pilihan tindakan adalah trakakelektomi radikal dan limpadenektomi laparskopik (Karimi-Zarchi *et al.*, 2013). Terapi yang tidak adekuat baik berupa tindakan pembedahan maupun radiasi yang oleh alasan tertentu tidak sesuai jadwal akan mengurangi tingkat keberhasilan terapi (Mapparawe, 2016).

j. Pendidikan

Pendidikan rendah berkaitan dengan risiko tinggi diagnosa kanker stadium lanjut. Pendidikan terkait dengan upaya pasien dalam melakukan tindakan pencegahan dan pengobatan kanker sehingga dapat memotivasi pasien dalam program penatalaksanaan sesuai dengan proses perjalanan penyakit yang diderita.

k. Ukuran Tumor

Pasien dengan tumor berukuran 4-8 cm berisiko 1,441 kali lebih rendah untuk bertahan hidup dibanding dengan seseorang dengan ukuran tumor <4 cm (Pradipta *et al.*, 2018).

2.3. Metode Statistik Analisis *Survival* (Ketahanan Hidup)

2.3.1. Pengertian Analisis *Survival*

Analisis *survival* (analisis ketahanan) merupakan metode dalam statistika yang memperhatikan waktu hingga terjadinya suatu *event* (Kleinbaum, 2012). Terdapat tiga istilah dalam analisis ketahanan, yaitu:

1. Waktu

Waktu yang menjadi fokus dalam analisis *survival* disebut waktu *survival* (T) yang menunjukkan waktu suatu objek dapat *survive*. Waktu diukur sejak pengamatan dimulai hingga muncul kejadian dalam periode pengamatan tertentu. dapat berupa menit, jam, hari, bulan, atau tahun.

2. *Event*

Event didefinisikan sebagai suatu kegagalan atau *failure* (d). Dapat berupa kambuh dari penyakit, terjangkit penyakit, kematian dan kejadian lain yang bisa terjadi pada seseorang. Nilai $d=1$ menunjukkan *failure* dan $d=0$ menunjukkan tersensor.

3. Sensor

Sensor terjadi bila kita mempunyai waktu ketahanan individu yang menjadi subjek penelitian, walaupun sesungguhnya kita tidak mengetahui waktu ketahanan yang pasti.

Sensor dapat karena tiga hal yaitu objek hilang dari pengamatan (*lost to follow up*), tidak ada *event* hingga penelitian berakhir, dan objek yang diobservasi mengalami *event* karena penyebab lain (Afifah & Purnami, 2016).

2.3.2. Terminologi dalam Analisis *Survival*

Terdapat dua terminologi dalam analisis *survival* yaitu fungsi ketahanan (*survival function*) dengan symbol $S(t)$ dan fungsi *hazard* (*hazard function*) dengan simbol $H(t)$ (Gayatri, 2005).

Penjelasan kedua terminology tersebut sebagai berikut :

1. *Survival function/ S(t)*

Survival function menjelaskan probabilitas seseorang untuk *survive* lebih lama dari waktu spesifik t .

2. *Hazard function/ H(t)*

Hazard function adalah probabilitas gagal pada interval waktu t .

2.3.3. Tujuan Analisis *Survival*

Menurut Afifah dan Purnami (2016) tujuan analisis *survival* yaitu:

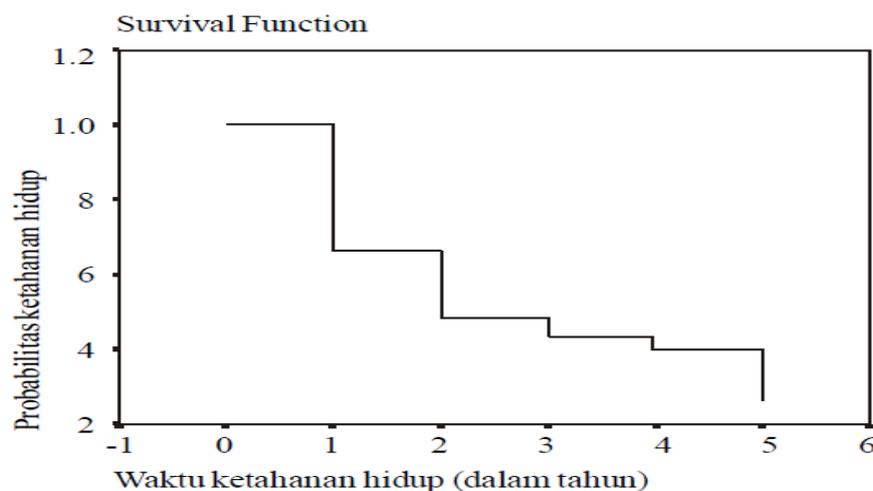
- Mengestimasi *survivor function* dan atau *hazard function* dari data *survival*.
- Membandingkan antara *survivor function* dan atau *hazard function*.
- Mengetahui pengaruh variabel prediktor terhadap waktu *survival*.

2.3.4. Metode Analisis untuk Waktu Ketahanan

Menurut Gayatri (2005), terdapat dua metode untuk mengestimasi dan menggambarkan kurva waktu ketahanan dalam analisis ketahanan yaitu:

1. Metode Tabel Kehidupan (*Life Table*)

Dikenal juga dengan nama metode *Actuarial* atau *Cutler- Ederer*. Penggunaan metode ini dengan cara menentukan interval waktu yang dikehendaki.

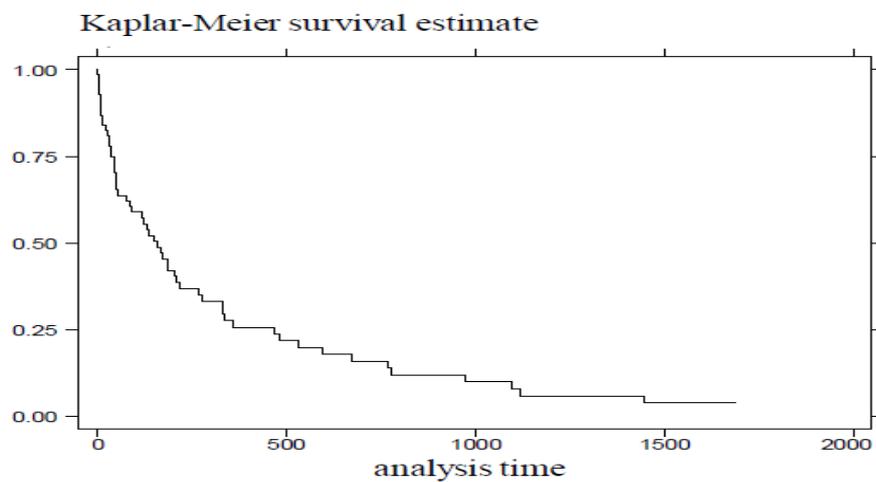


Gambar 2.5 Kurva Metode *Life Table*

2. Metode Produk Limit (*Kaplan Meier*)

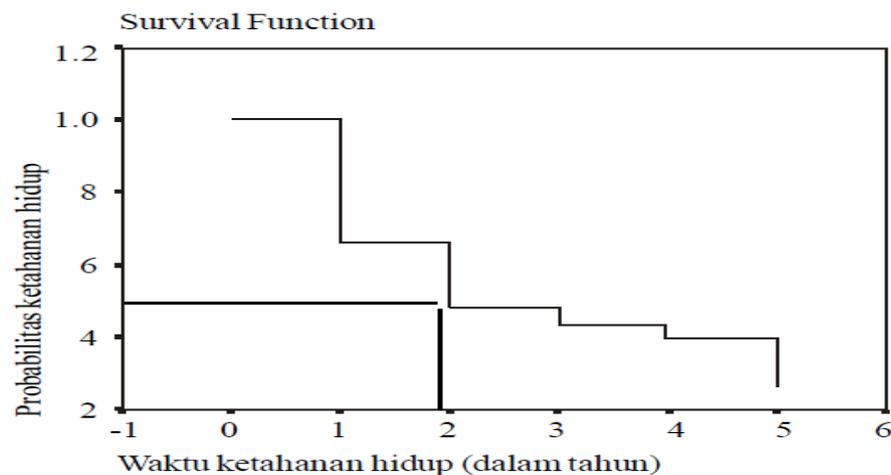
Pada metode ini tidak dikelompokkan dalam interval tertentu sehingga dapat digunakan pada analisis ketahanan dengan jumlah subjek yang sedikit dan efek yang dihitung tepat pada saat ia terjadi.

Kelebihan metode ini dibandingkan dengan metode *life table* (pengelompokan waktu) adalah dapat memberikan proporsi ketahanan hidup yang pasti karena menggunakan waktu ketahanan hidup secara tepat bukan berdasarkan kelas interval.



Gambar 2.6 Kurva Metode *Kaplan Meier*

Pada metode *Life table* maupun *Kaplan meier*, selain menampilkan kurva estimasi ketahanan, kurva tersebut juga mencatat median waktu ketahanan. Median waktu ketahanan merupakan nilai rata-rata waktu ketahanan untuk masing- masing grup.



Gambar 2.7 Kurva Median Waktu Ketahanan

2.3.5. Metode Analisis untuk Menghitung Fungsi *Hazard* (Regresi Cox)

Analisis ketahanan pada masa kini lebih banyak difokuskan pada fungsi *hazard* (menghitung peluang kejadian) dengan metode yang paling terkenal adalah *Proportional Hazard Model*. *Proportional Hazard Model* dikenalkan oleh Cox sebagai model regresi, sehingga model ini selanjutnya dikenal dengan nama *Regresi Cox*.

Penafsiran Risiko Relatif (RR) untuk variabel independen dikotomi

Persamaannya sebagai berikut :

$$\mathbf{RR = \exp (\beta_1)} \quad \mathbf{(2.1)}$$

Risiko relatif ini dapat ditafsirkan sebagai *hazard ratio* atau peluang terjadinya kejadian (misalnya meninggal) segera pada waktu t (per satuan waktu), antara individu mampu bertahan tanpa peristiwa tersebut (misalnya bertahan hidup) sampai waktu t (Murti, 1997).

Penafsiran Risiko Relatif (RR) untuk variable independen kontinu

Persamaannya sebagai berikut :

$$RR = \exp (b_1?) \quad (2.2)$$

Risiko relatif ini dapat ditaksirkan sebagai *hazard ratio* terjadinya kejadian. (Kleinbaum, D.G., & klein,M, 2012).

2.4. Penelitian Terkait tentang Ketahanan Hidup Pasien Kanker Serviks

Berikut ini akan digambarkan beberapa penelitian yang semuanya merupakan penelitian kohort retrospektif dan menggunakan data sekunder rekam medis terkait tentang ketahanan hidup pasien kanker serviks dan faktor-faktor yang mempengaruhinya, antara lain:

- a. Suatu penelitian dilakukan dengan populasi dari seluruh pasien di rumah sakit di Propinsi Yogyakarta tahun 1990-1995 dengan sampel sebanyak 285 pasien kanker dari semua stadium klinik. Stadium klinik sebagai salah satu variabel independen dengan menggunakan klasifikasi *The International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), dimana untuk penelitian ini dikelompokkan menjadi 2 yaitu stadium awal (stadium I dan IIA) dan stadium akhir (stadium IIB-IV). Waktu ketahanan hidup diukur sejak tanggal pada hasil histopatologi sampai dengan pasien meninggal (*event*), dan tanggal terakhir pasien diketahui hidup atau sampai dengan akhir pengamatan (*sensor*).

Hasil didapatkan sebanyak 26% pasien dengan diagnosa kanker serviks stadium awal dan sisanya stadium akhir. Secara keseluruhan median ketahanan hidup pasien kanker serviks di Propinsi Yogyakarta adalah 26,2 bulan. Beberapa faktor yang mempengaruhi yaitu usia, pendidikan, pekerjaan pasien, pekerjaan suami, jenis histopatologi, stadium klinik, dan tipe pengobatan.

Dengan analisis *cox regression* didapatkan bahwa faktor yang paling mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks adalah stadium klinik ($p=0,001$) dimana semakin tinggi stadium risiko kematian semakin besar atau waktu ketahanan hidup akan semakin pendek (Pradjatmo et al., 1999).

- b. Suatu penelitian di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta dengan menggunakan data pasien yang berobat pada tahun 1996, didapatkan hasil bahwa faktor- faktor yang mempengaruhi *survival* kanker serviks adalah stadium klinik dan kelengkapan pengobatan. Berdasarkan faktor risiko stadium, risiko meninggal untuk stadium II hampir sama dengan stadium I, risiko meninggal pada stadium III sebesar 2,11 kali lebih besar dan stadium IV sebesar 1,62 kali lebih besar dibandingkan dengan stadium I. Hal ini disebabkan karena pada umumnya penderita sudah meninggal pada stadium III sehingga yang mencapai stadium IV hanya sedikit. Penderita dengan pengobatan secara tidak lengkap mempunyai risiko untuk meninggal sebesar 8,63 kali lebih besar dibanding dengan penderita yang mendapat pengobatan secara lengkap. Median ketahanan hidup 1270 hari pada pengobatan yang lengkap dibandingkan dengan yang pengobatan tidak lengkap hanya sebesar 92 hari (Sirait *et al.*, 2003).
- c. Suatu penelitian yang dilakukan oleh Hanni dan Wulyandari dengan populasi penderita kanker serviks di RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta periode Januari 1997-September 2002, didapatkan hasil bahwa faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup adalah usia dan stadium. Responden dengan usia 20-39 tahun memiliki peluang meninggal 0,158 kali dibanding dengan pasien usia lainnya, sedangkan pasien dengan usia 40-59 tahun memiliki peluang meninggal 0,205 kalinya pasien kanker serviks usia lain. Untuk penderita stadium II, memiliki peluang meninggal 0,309 kalinya pasien kanker serviks stadium lain dan responden dengan stadium III memiliki peluang meninggal 0,122 kalinya pasien kanker serviks stadium lain (Hanni & Wuryandari, 2013).
- d. Penelitian oleh Gayatri *et al* (2003) pada pasien kanker serviks semua stadium di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo & RSK Dharmais Jakarta tahun 2002, didapatkan hasil bahwa median ketahanan hidup sebesar 1,91%, probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks pada tahun pertama sebesar 48%,

sedangkan pada tahun kelima sebesar 27%. Untuk kunjungan pasien yang terbanyak adalah sebanyak 62,3% pasien dengan stadium IIB hingga IV B. Secara spesifik, proporsi terbanyak adalah pasien stadium II (36,7%).

Berdasarkan hubungan antara stadium klinik dengan ketahanan hidup 5 tahun, didapatkan hasil bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun semakin berkurang dengan semakin tingginya tingkatan stadium, yang dibuktikan dengan hasil bahwa pada stadium I-IV masing- masing pasien memiliki probabilitas ketahanan hidup 5 tahun sebesar 70,2 %, 37,4 %, 12,4% dan 0%. Diketahui bahwa pada stadium IV probabilitas ketahanan hidup pada tahun pertama sebesar 8,9%, dan pada tahun kedua probabilitas ketahanan hidup menjadi 0% (yang berarti bahwa tidak satupun pasien kanker serviks yang masih hidup pada tahun kedua) (Gayatri *et al.*, 2003).

- e. Suatu penelitian di Malaysia dengan menggunakan data sekunder rumah sakit tahun 2000- 2005 didapatkan angka ketahanan hidup sebesar 71,1%, dimana angka ini tinggi jika dibandingkan dengan negara- negara berkembang di Asia (Muhamad *et al.*, 2015). Ketahanan hidup ini dipengaruhi oleh usia dan suku bangsa. Untuk di China dan Thailand angka ketahanan hidup sebesar lebih dari 50%, Singapura dan Korea Selatan lebih tinggi dari 65%. Negara Perancis sebagai negara maju angka ketahanan hidup sebesar 70%, Amerika Serikat 73,3%, Australia 73,6%, dan Jepang 71,5%. (Muhamad *et al.*, 2015).
- f. Penelitian di Jerman pada awal abad ke-21 (populasi pasien kanker serviks tahun 1997-2006) didapatkan hasil prognostik kanker serviks terutama dipengaruhi oleh usia dan stadium. Diagnosis yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-0-3)* dan *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) survival monograph* tahun 2007, dimana kanker dikelompokkan ke dalam lima kelompok histologi utama yaitu sel skuamosa, adenokarsinoma, adenoskuamosa, carcinoma *Not Otherwise Specified* (NOS), dan lainnya (kombinasi). Sedangkan stadium dikelompokkan berdasarkan

informasi Tumor, Nodus, dan Metastasis (TNM), yang dikelompokkan menjadi 4 kategori, yaitu terlokalisir, regional, menyebar, dan tidak diketahui.

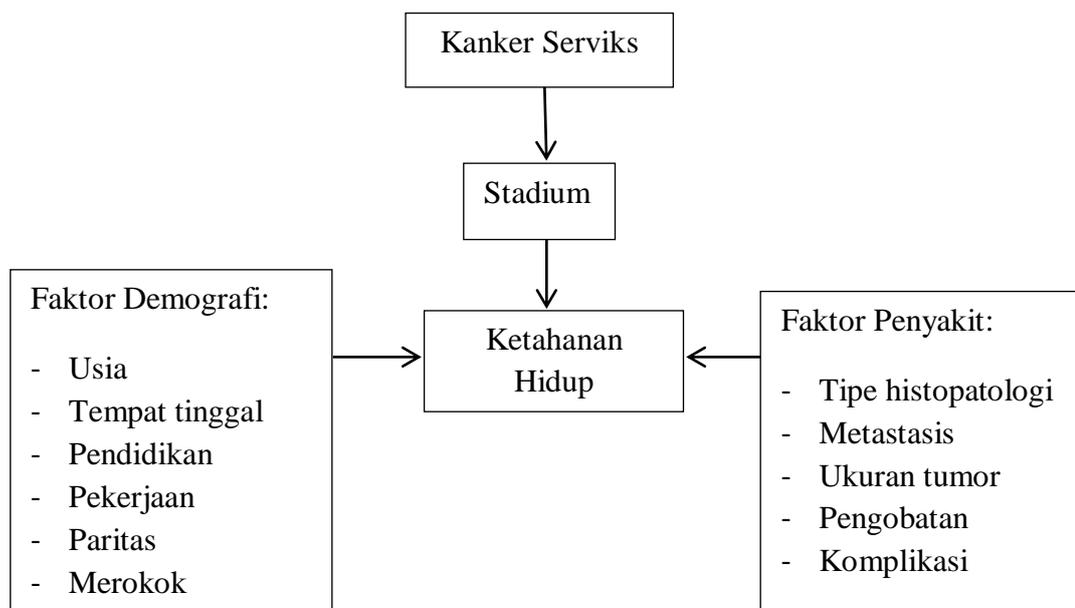
Hasil penelitian ketahanan hidup pasien menurun sejalan dengan bertambahnya usia bahwa usia 15-49 tahun ketahanan hidup 81,7% menjadi 46,3% pada usia lebih dari 70 tahun. Prognosis bervariasi berdasarkan stadium; 84% untuk yang terlokalisir, 48,2% untuk yang regional, dan 17,9% untuk yang menyebar. Harapan hidup lebih tinggi pada pasien dengan kanker serviks jenis sel skuamosa dibandingkan dengan jenis sel adenokarsinoma (66% dan 63%) (Chen *et al.*, 2012).

- g. Penelitian di rumah sakit tersier di India tahun 2012 dengan tujuan untuk mengetahui *survival* pasien kanker serviks, dilakukan review rekam medis selama 5 tahun pasien yang terdiagnosa kanker serviks pada tahun 2007, didapatkan hasil secara keseluruhan dari 380 pasien yang diteliti, angka ketahanan hidup pasien yaitu 48,1%, 38,7% pasien meninggal, 13,2% *loss to follow*. Faktor prognostik untuk kanker serviks adalah usia saat diagnosis, kondisi saat terjangkit penyakit, stadium, dan durasi pengobatan (Vishma *et al.*, 2015).
- h. Penelitian yang dilakukan oleh Afifah dan Purnami (2016) pada data kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya sepanjang tahun 2014, didapatkan hasil bahwa probabilitas penderita kanker serviks meninggal karena kanker serviks konstan sepanjang waktu berdasarkan faktor usia, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi dan status anemia. (Afifah & Purnami, 2016).
- i. Suatu penelitian di suatu rumah sakit rujukan kanker di Negara Brazil oleh Carneiro *et al* (2017) dengan menggunakan data pasien tahun 2005-2010 didapatkan hasil bahwa probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks yaitu sebesar 84%, dengan faktor- faktor yang mempengaruhinya yaitu stadium penyakit kanker, metastase, dan re admisi dengan nilai p value < 0,01. Faktor *survival* yang utama adalah stadium penyakit kanker. Secara rinci

dijelaskan bahwa stadium penyakit berdasarkan pertimbangan ukuran tumor, keterlibatan nodus limfe dan jarak penyebaran tumor. Stadium IIA-IVB memiliki angka ketahanan hidup sebesar 32,7%. Hal ini lebih rendah dibanding dengan stadium IA-IB yaitu sebesar 92,3%. Hal ini menunjukkan bahwa diagnosa dini dapat mengurangi risiko kematian dan ketika penyakit kanker dilakukan tata laksana pada fase awal penyakit, maka kanker dapat disembuhkan (Carneiro *et al.*, 2017).

2.5. Kerangka Teori

Berdasarkan hasil penelusuran kepustakaan, kerangka teori dari penelitian ini dapat digambarkan sebagai berikut:

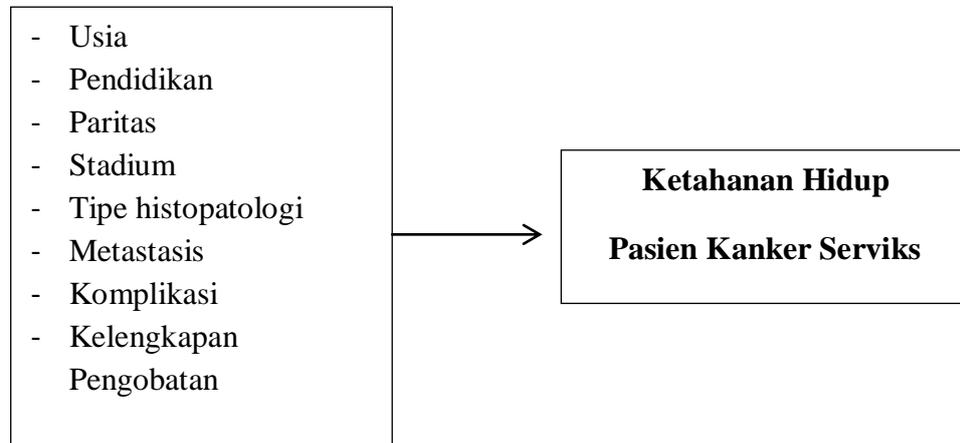


Bagan 2.4 Kerangka Teori Penelitian

Sumber : Carneiro *et al* (2017), Muhamad *et al* (2015), Gayatri *et al.* (2003), Nakagawa *et al* (2011), (Vishma *et al.*, 2015) , Teke *et al.* (2014),(Chen *et al.*, 2012), Pradipta (2018)

2.6. Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori yang ada, kerangka konsep penelitian ini adalah sebagai berikut :



Bagan 2.5 Kerangka Konsep Penelitian

2.7. Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah ada pengaruh antara faktor usia, pendidikan, paritas, stadium, tipe histopatologi, metastasis, komplikasi dan kelengkapan pengobatan terhadap ketahanan hidup pasien kanker serviks di RSUP. Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2014-2016.

