

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang.

Kanker merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia, terhitung hampir 10 juta kematian yang disebabkan kanker pada tahun 2020.¹ Menurut *World Health Organization* (WHO), kanker serviks adalah kanker tersering keempat pada wanita. Kanker serviks merupakan suatu bentuk keganasan yang terjadi pada leher rahim (serviks) karena pertumbuhan yang abnormal dari jaringan epitel serviks.² Pada tahun 2018, diperkirakan 570.000 wanita didiagnosis menderita kanker serviks di seluruh dunia dan sekitar 311.000 wanita meninggal karena penyakit tersebut.³ Berdasarkan *Globocan 2020*, tercatat kejadian kanker serviks di Indonesia berjumlah 36.633 dengan estimasi kematian sebanyak 21.003 jiwa.⁴ Hal tersebut menyebabkan kanker serviks berada di urutan kedua kejadian kanker terbanyak dan urutan ketiga penyebab kematian oleh penyakit kanker pada wanita di Indonesia.⁵ Pada bulan Maret 2017, total keseluruhan pasien kanker serviks di RSUD Dr. Pirngadi Medan sebanyak 639 kasus.⁶ Sedangkan jumlah pasien kanker serviks di RSUP H. Adam Malik Medan pada tahun 2017 sebanyak 715 orang.⁷ Tingginya angka kejadian kanker serviks dan kematian karena kanker serviks disebabkan tidak maksimalnya upaya pencegahan dan deteksi dini pada pasien.⁸

Menurut WHO, siswi Sekolah Menengah Awal (SMA) merupakan kelompok yang masuk ke dalam kategori remaja. Pada usia tersebut, remaja SMA berada dalam masa transisi antara masa kanak-kanak dan masa dewasa. Transisi ini menimbulkan risiko bagi kesehatan dan kesejahteraan mereka.⁹ Menurut data CDC, pada tahun 1999 hingga 2017, ditemukan sekitar 13.000 kasus kanker serviks di antara anak perempuan berusia 15 hingga 29 tahun.¹⁰ Infeksi *Human Papillomavirus* merupakan penyebab utama terjadinya kanker serviks. Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan seorang perempuan terpapar infeksi *Human Papillomavirus* (HPV) adalah memulai hubungan seksual pada usia muda (pada usia <20 tahun), berganti-ganti pasangan seksual dan kebiasaan merokok.¹¹ Oleh sebab itu, salah satu pencegahan kanker serviks

adalah dengan tidak melakukan hubungan seksual pada usia dini. Namun, perilaku pencegahan tersebut masih dalam kategori rendah. Hal ini terlihat pada penelitian Elvira dkk. di SMA Negeri Pamali menyatakan 40,2% siswa-siswi berperilaku seksual pranikah remaja yang berisiko.¹² Selain itu, pada penelitian Yuliana, diketahui angka kehamilan usia muda di Desa Muara Siberut Kepulauan Mentawai sebesar 6,7 persen.¹³

Pencegahan kanker serviks lainnya adalah menghindari kebiasaan merokok.¹⁴ Pada penelitian Aisyah dkk. sekitar 85% pasien kanker serviks di Ginekologi-Onkologi Klinik RS Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Maret sampai Agustus 2016 adalah perokok pasif sehingga memiliki risiko lebih tinggi mengalami kanker serviks daripada pasien non perokok.¹⁵ Berdasarkan penelitian Elon dkk. usia perokok dini terus meningkat bahkan dimulai pada usia sekolah dasar dan sekolah menengah pertama.¹⁶ Hal tersebut juga sejalan dengan hasil penelitian Yunus dkk. usia terbanyak remaja putri mulai merokok adalah pada usia 15 tahun atau pada saat kelas 3 SMP.¹⁷

Selanjutnya, pencegahan kanker serviks yang dapat dilakukan adalah vaksinasi HPV pada anak perempuan berusia 9-14 tahun sebelum pajanan dan akuisisi infeksi HPV.^{2,14} Sejak tahun 2009, WHO telah merekomendasikan pencantuman vaksinasi HPV ke dalam program imunisasi nasional di beberapa negara.¹⁴ Promosi kesehatan mengenai kanker serviks merupakan salah satu upaya untuk mengembangkan minat melakukan vaksinasi pada remaja, mengingat jumlah remaja yang melakukan vaksinasi HPV masih rendah.¹⁸ Data statistik wanita yang telah menerima vaksin HPV secara keseluruhan di Indonesia belum ditemukan walaupun vaksin HPV sudah termasuk dalam program BIAS sejak tahun 2020.^{19,20} Sebelum vaksin HPV terdapat pada program BIAS, beberapa daerah di Indonesia sudah melakukan program pencegahan kanker serviks melalui pemberian vaksin HPV gratis kepada masyarakat melalui instansi sekolah. Sejak tahun 2012, Kabupaten Badung merupakan kabupaten pertama yang memiliki kebijakan pemberian vaksinasi HPV gratis melalui SMA Negeri. Kota Denpasar juga membuat kebijakan pemberian vaksin HPV sejak tahun 2013. Sasaran pemberian vaksin tersebut adalah siswi SMP, SMA dan khususnya siswi kelas V SD.²¹ Pada bulan Oktober 2016, percobaan kegiatan BIAS mulai dilaksanakan di seluruh wilayah DKI Jakarta dan dilanjutkan tahun 2017 di dua Kabupaten di Provinsi DIY, yaitu Kabupaten Kulonprogo dan Gunung Kidul.²²

Sedangkan pencegahan sekunder melalui skrining dan pengobatan pada wanita dewasa untuk lesi prakanker dan pencegahan tersier pada wanita yang telah terkena kanker serviks.¹⁴

Pada penelitian Mahfira dkk. rendahnya perilaku pencegahan kanker serviks disebabkan karena tidak tersedianya informasi maksimal mengenai kanker serviks.²³ Pada penelitian Rashid dkk. pengetahuan dan pemahaman siswa-siswi mengenai kanker serviks dan pencegahannya sangat terbatas. Hasil penelitian Rashid dkk. menyatakan tidak ada siswa-siswi yang mengetahui jenis dan nama vaksin HPV. Selain itu, persentase wanita yang sudah divaksinasi hanya 7% dari total seluruh siswa pada penelitian tersebut.²⁴ Kurangnya pengetahuan mengenai kanker serviks juga dapat dilihat pada penelitian Christine dkk. tahun 2019 yang menyatakan pengetahuan siswi SMA Swasta di Kabupaten Badung tentang kanker serviks tergolong kurang. Kurangnya paparan informasi kesehatan pada siswi menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi kurangnya pengetahuan siswi tersebut.²⁵ Hasil penelitian Faith menyatakan tingkat pengetahuan siswi yang buruk tentang kanker serviks mempengaruhi sikap mereka terhadap tindakan skrining kanker serviks.²⁶ Terbatasnya pengetahuan perempuan tentang kanker serviks menyebabkan perempuan tidak melakukan upaya apapun untuk mencegah terjadinya kanker serviks.²⁷ Pada penelitian Febri dkk. wanita yang memiliki pengetahuan baik, maka perilaku pencegahan serviks 3,6 kali lebih tinggi.²⁸ Keberhasilan pengendalian dan pencegahan kanker serviks sangat bergantung pada tingkat kesadaran dan pengetahuan tentang penyakit serta pencegahannya.²⁹ Hal ini didukung hasil penelitian Santy dkk. yang menyatakan setiap peningkatan pengetahuan akan meningkatkan perilaku pencegahan kanker serviks. Keberhasilan pengendalian dan pencegahan kanker serviks sangat bergantung pada tingkat kesadaran dan pengetahuan tentang penyakit serta pencegahannya.²⁹ Berdasarkan permasalahan tersebut, peneliti tertarik untuk mengetahui apakah terdapat hubungan tingkat pengetahuan dengan perilaku pencegahan kanker serviks pada siswi SMA Negeri 5 Medan.

Rumusan Masalah.

Apakah terdapat hubungan tingkat pengetahuan dengan perilaku pencegahan kanker serviks pada siswi SMA Negeri 5 Medan?

Hipotesis.

Terdapat hubungan antara tingkat pengetahuan dengan perilaku pencegahan kanker serviks pada siswi SMA Negeri 5 Medan.

Tujuan Penelitian.**Tujuan Umum.**

Mengetahui apakah terdapat hubungan tingkat pengetahuan dengan perilaku pencegahan kanker serviks pada siswi SMA Negeri 5 Medan.

Tujuan Khusus.

1. Mengetahui tingkat pengetahuan kanker serviks pada siswi SMA Negeri 5 Medan.
2. Mengetahui perilaku pencegahan kanker serviks pada siswi SMA Negeri 5 Medan.

Manfaat Penelitian.**a. Bagi Peneliti.**

Penulis dapat mengetahui tingkat pengetahuan dan perilaku pencegahan kanker serviks siswi SMA Negeri 5 Medan.

b. Bagi SMA Negeri 5 Medan.

Siswi SMA Negeri 5 Medan dapat menambah pengetahuan mengenai kanker serviks dan pencegahannya melalui pemberian poster dan video edukasi.

c. Bagi Fakultas Kedokteran.

Sebagai sumbangsih ilmu dan pengetahuan di dunia pendidikan dan di lingkungan masyarakat terkhusus menambah arsip penelitian di perpustakaan Universitas HKBP Nommensen Medan dan dapat dijadikan referensi untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Human Papillomavirus.

Human papillomavirus merupakan virus DNA sirkuler rantai ganda, berukuran kecil, tidak memiliki selubung (*envelope*) dan masuk dalam keluarga *Papillomaviridae*. Virus ini merupakan virus *double stranded DNA* (dsDNA) yang tidak memiliki selubung dengan diameter berkisar 55 nm. Kapsid dari HPV berbentuk ikosahedral dan tersusun atas 72 *capsomer pentamerik* (320 protein L1) dan 12 molekul protein L2. Kapsid ini membungkus satu molekul DNA sirkular. Molekul genom HPV berasosiasi dengan molekul histon.³⁰ HPV dapat menginfeksi lapisan kulit atau membran mukosa, seperti serviks dan area genital.³¹ *International Committee on the Taxonomy of Viruses* (ICTV) mengelompokkan Papillomavirus ke dalam keluarga *Papillomaviridae* (awalnya Papillomavirus bersama Poliomavirus masuk dalam famili yang sama). Famili *Papillomaviridae* dibagi menjadi 2 subfamili dengan lebih dari 50 genus. Akan tetapi, hanya 5 genus yang berhubungan dengan infeksi pada manusia yaitu *Alphapapilloma virus*, *Betapapilloma virus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus*, dan *Nupapillomavirus*. Genus yang paling sering ditemukan pada pasien adalah *Alphapapillomavirus*.³⁰

Tabel 2.1 Klasifikasi Human Papilloma Virus.³⁰

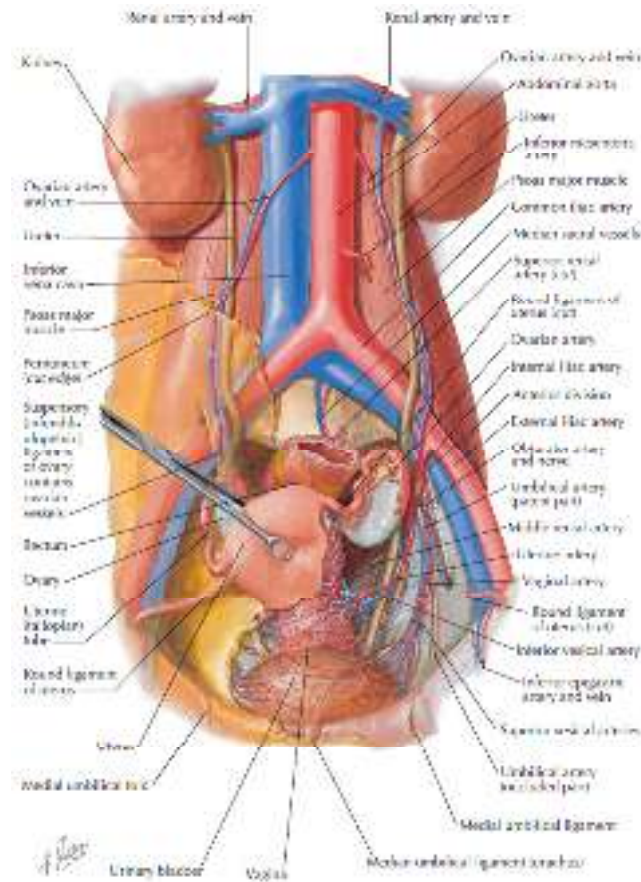
	Subfamili	Genus	Spesies	Tipe
Kanker			$\alpha 1$	HPV 32, HPV 42
Servi	First	Alpha-	$\alpha 2$	HPV 10, HPV 3, HPV 28,
ks.	Papilloma	Papillomavirus		HPV 29, HPV 78
Anatomi	virinae		$\alpha 3$	HPV 61, HPV72, HPV 81,
Servi				HPV 83, HPV 84
ks.			$\alpha 4$	HPV 2, HPV 27, HPV 57
S			$\alpha 5$	HPV 26, HPV 51, HPV 69,
ervik				HPV 82
s			$\alpha 6$	HPV 53, HPV 30, HPV 56,
uteri				HPV 66
(leher			$\alpha 7$	HPV 18, HPV 39, HPV 45,
rahim				HPV 59, HPV 68, HPV 70
)			$\alpha 8$	HPV 7, HPV 40, HPV 43
meru			$\alpha 9$	HPV 16, HPV 31, HPV 33,
paka				HPV 35, HPV 52, HPV 58,
n				HPV 67
bagia			$\alpha 10$	HPV 6, HPV 11, HPV 13,
n				HPV 44, HPV 74
siste			$\alpha 11$	HPV 34, HPV 73
m			$\alpha 12$	RhHPV
repro			$\alpha 13$	HPV 54
duksi			$\alpha 14$	candHPV 90
pere			$\alpha 15$	HPV 71
mpua				

n yang terletak di sepertiga bagian bawah uterus.^{32,33} Serviks memiliki bentuk silindris dengan panjang 3-4 cm dan diameternya berkisar antara 1-3 cm. Serviks adalah organ

fibromuskular yang terbentuk oleh jaringan ikat, otot polos, pembuluh darah. Bagian utama serviks adalah endoserviks dan eksoserviks. Endoserviks adalah dua pertiga bagian atas serviks sedangkan sepertiga bagian bawah serviks adalah ekstoserviks yang dapat dilihat dari dalam vagina selama pemeriksaan ginekologi. Titik tengah antara ekstoserviks dan endoserviks adalah *squamocolumnar junction* yang terlihat melalui kolposkopi. Pada serviks terdapat bagian yang dinamakan forniks. Terdapat empat forniks, yaitu dua lateral, anterior dan posterior. Pada bagian tengah serviks terdapat 2 lubang yang disebut lubang mulut leher rahim luar (orifisium uteri externa) dan lubang mulut leher rahim dalam (orifisium uteri interna) yang dihubungkan oleh kanalis servikalis. Orifisium uteri externa menjadi penghubung antara serviks dan vagina sedangkan orifisium uteri interna adalah bagian lanjutan dari bagian endoserviks atau kanal endoserviks yang menghubungkan serviks dengan rahim.^{33,34}



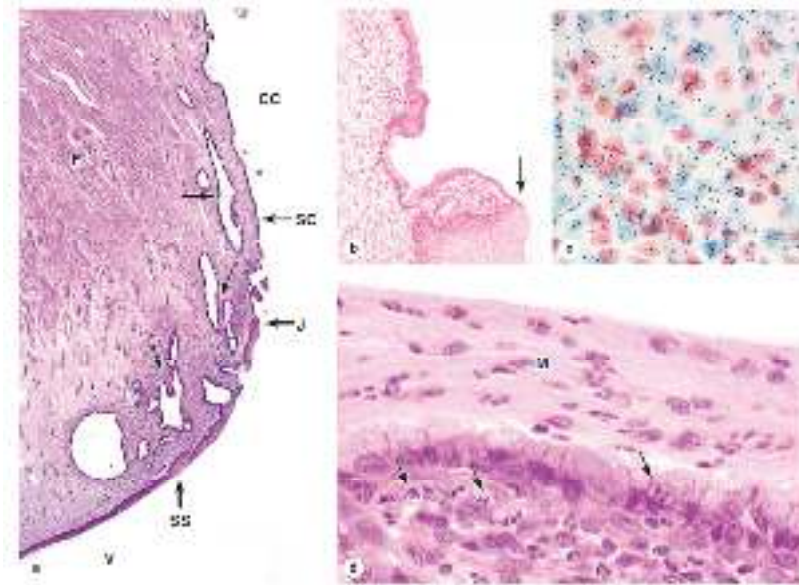
Gambar 2.1 Anatomi Sistem Reproduksi Wanita.³⁵



Gambar 2.2 Vaskularisasi Sistem reproduksi Wanita.³⁵

Histologi Serviks.

Mukosa endoserviks adalah selapis epitel silindris di atas lamina propria tebal, dengan banyak kelenjar serviks penghasil mukus yang besar dan bercabang. Daerah serviks sekitar ovarium eksterna agak menonjol ke dalam bagian atas vagina dan ditutupi oleh mukosa eksoservikal dengan epitel berlapis gepeng tanpa lapisan tanduk menyatu dengan lapisan vagina. Penemuan antara epitel silindris penghasil mukus endoserviks terjadi dalam zona transformasi, suatu daerah tepat di luar ostium eksterna yang sedikit berubah seiring perubahan siklus ukuran uterus.³⁶



Gambar 2. 3 Histologi Serviks.³⁶

- (a) Mukosa kanal serviks (**CC**) menyatu dengan endometrium dan seperti jaringan tersebut dilapisi epitel selapis silindris (**SC**). Mukosa endoserviks ini meliputi banyak kelenjar mukosa servikal yang besar dan bercabang (**panah**). Pada ostium eksterna, tempat muara kanal serviks ke dalam vagina (**V**), terdapat peralihan (**J**) antara epitel silindris dan epitel berlapis gepeng (**SS**) yang menutupi endoserviks dan vagina. Di bawahnya, dinding serviks terutama adalah jaringan fibromuskular (**F**). (15X; H&E)
- (b) Batas epitel (**panah**) tampak lebih jelas. (50X H&E)
- (c) Sitologi eksfoliatif sel-sel epitel dari mukosa eksoserviks pada sediaan apus serviks rutin. Sel-sel gepeng dipulas dengan prosedur *papanicolaou* memakai toksilin, oranye G, dan erosin, memulas secara berbeda berdasarkan kandungan keratinnya. Sel dengan inti atipikal atau dengan kelainan lain dapat dideteksi dengan cara ini yang dipakai secara rutin untuk memeriksa adanya karsinoma serviks. (200x: pulasan *papanicolaou*).
- (d) Mukosa endoserviks cukup sering terpapar oleh mikroorganisme dan biasanya terdapat banyak neutrofil dan leukosit lain. Sel-sel ini terdapat di lamina propria dan epitel (**panah**), tetapi juga banyak dan jelas terlihat dalam lapisan mucus (**M**) yang telah difiksasi pada tempatnya. (400x: H&E)

Definisi.

Kanker adalah penyakit ketika sel-sel yang abnormal membelah tanpa terkendali dan menyebar ke jaringan lain. Kanker serviks adalah penyakit progresif yang terjadi di leher rahim wanita (pintu masuk ke rahim dari vagina).²

Epidemiologi.

Kanker merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia, terhitung hampir 10 juta kematian yang disebabkan kanker pada tahun 2020.¹ Menurut WHO, kanker serviks adalah kanker tersering keempat pada wanita. Pada tahun 2018, diperkirakan 570.000 wanita didiagnosis menderita kanker serviks di seluruh dunia dan sekitar 311.000 wanita meninggal karena penyakit tersebut.³ Berdasarkan *Globocan 2020*, tercatat kejadian kanker serviks di Indonesia berjumlah 36.633 dengan estimasi kematian sebanyak 21.003 jiwa.⁴ Hal tersebut menyebabkan kanker serviks berada di urutan kedua kejadian kanker terbanyak dan urutan ketiga penyebab kematian oleh penyakit kanker pada wanita di Indonesia.⁵ Tingkat kematian adalah 2,2 per 100.000 wanita per tahun. Angka ini disesuaikan dengan usia dan berdasarkan kasus dan kematian tahun 2014–2018.³ Ada banyak penelitian di seluruh dunia tentang epidemiologi infeksi HPV dan sifat onkogenik karena genotipe HPV yang berbeda. Salah satu studi internasional menemukan bahwa 10,4% pasien dengan sitologi normal telah terdeteksi dengan jenis HPV risiko tinggi atau rendah. Perempuan di negara-negara berkembang memiliki prevalensi yang tinggi. Lebih dari 85% kasus di seluruh dunia berasal dari negara berkembang. Jumlah kematian akibat kanker serviks yang tidak proporsional terjadi di negara berkembang karena sumber daya untuk menerapkan program skrining dan pengobatan yang luas dan efektif masih kurang. Prevalensi HPV tertinggi diamati di sub-Sahara Afrika (24%), Eropa Timur (21,4%), dan Amerika Latin (16,1%) dan terendah di Amerika Utara (4,7%) dan Asia Barat (1,7%). HPV tipe 16 adalah virus yang paling umum di seluruh dunia dengan tingkat prevalensi terhitung 32,3% dari semua infeksi di Asia Selatan, 28,9% di Eropa Selatan, 24,4% di Eropa Barat, 24,3% di Amerika Utara, dan 12% di Afrika.³⁷

Etiologi dan Faktor Risiko.

Penyebab utama kanker serviks adalah *Human Papillomavirus*, terutama tipe onkogenik atau risiko tinggi. Kejadian kanker serviks dipengaruhi oleh beberapa faktor, yakni:

- a. Infeksi *Human Papillomavirus*.

Human Papillomavirus risiko tinggi atau onkogenik yang dapat menyebabkan terjadinya kanker serviks adalah tipe 6, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59. Tipe 16 dan 18 adalah penyebab terjadinya 70% kejadian kanker serviks.³⁸

b. Genetik.

Wanita yang memiliki saudara kandung yang menderita kanker serviks, maka mempunyai risiko 2 kali lebih besar dibandingkan wanita pada umumnya.³⁹

c. Perilaku seksual.

Beberapa hal yang meningkatkan terjadinya kejadian kanker serviks adalah usia dini dalam melakukan hubungan seksual (<20 tahun), memiliki banyak pasangan seksual, dan melakukan hubungan seksual dengan seseorang yang telah terinfeksi HPV.⁴⁰

d. Merokok.

Wanita yang merokok memiliki risiko dua kali lebih besar mengalami kanker serviks.⁴¹ Semakin banyak jumlah batang rokok yang dikonsumsi, intensitas dan durasi merokok yang lama, maka peningkatan risiko kanker serviks semakin tinggi. Mekanisme biologis yang disebabkan zat karsinogen pada rokok dapat mempengaruhi terjadinya kanker serviks. Karsinogen pada rokok akan dibawa ke serviks dan berikatan dengan onkogen. Merokok dapat mempengaruhi *innate immunity* (imunitas nonspesifik) seseorang. Aktivitas NK, kadar IgA dan IgG pada perokok lebih rendah dibandingkan nonperokok. Pada asap rokok terdapat karsinogen yang mendukung akuisisi atau infeksi HPV yang persisten. Karsinogen pada rokok dapat menyebabkan pengurangan jumlah limfosit CD4, marker sel langerhans dan respons imun lokal di sekitar serviks.^{42,43}

e. Jumlah paritas.

Tingginya paritas berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kanker serviks. Hal ini didasari karena adanya perubahan hormonal selama kehamilan dan terjadinya penurunan imunitas tubuh sehingga memungkinkan untuk terinfeksi HPV.^{3,44}

f. Sosial, ekonomi dan pendidikan.

Tingkat sosial ekonomi dan pendidikan yang rendah meningkatkan risiko kanker serviks. Hal tersebut menyebabkan keterbatasan sumber untuk pencegahan atau kegiatan promosi kesehatan, kurangnya pengetahuan tentang faktor risiko kanker serviks dan hambatan untuk melakukan skrining awal.⁴⁵

g. Pemakaian kontrasepsi oral.

Kejadian kanker serviks dua kali lipat pada individu yang telah mengkonsumsi kontrasepsi oral selama lebih dari 5 tahun. Kontrasepsi oral mengandung hormon sintetis untuk mencegah kehamilan dengan menghambat ovulasi. Beberapa penelitian telah menggambarkan korelasi antara kanker serviks dan penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang (>5 tahun). Estrogen dan progesteron dapat merangsang pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Kontrasepsi hormonal dapat menyebabkan hipersekresi dan proliferasi dan mempengaruhi selaput lendir kelenjar endoserviks serta metaplasia dan displasia epitel portio. Oleh karena itu, mengkonsumsi kontrasepsi oral dapat meningkatkan risiko kanker.^{3,44,46}

h. Imunosupresi

Imunosupresi atau penurunan daya tahan tubuh merupakan faktor risiko terjadinya kanker serviks. Salah satu keadaan imunosupresi dapat ditemukan pada penderita AIDS. Selain itu, seseorang yang mengalami autoimun dan mengkonsumsi obat imunosupresan dapat meningkatkan risiko kanker serviks.³⁹

i. Infeksi menular seksual.

Kejadian kanker serviks meningkat pada pasien yang memiliki riwayat infeksi menular seksual. Interaksi antara HPV dan mikroorganisme lain, seperti *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, dan *Neisseria gonorrhoeae*, menyebabkan pengaruh pada infeksi persisten HPV.⁴⁷

Manifestasi Klinis.

a. Gejala.

Kanker serviks uteri pada stadium dini dapat tidak menunjukkan gejala yang jelas. Gejala utama pada kanker serviks adalah:⁴⁶

1. Perdarahan pervaginam.

Pada stadium awal sering terjadi perdarahan pasca koitus atau periksa dalam. Dapat terjadi perdarahan di luar siklus menstruasi.

2. Sekret pervaginam.

Pada stadium awal muncul keputihan yang bertambah, disebabkan iritasi oleh lesi kanker atau peradangan glandula serviks. Dengan progresi penyakit, berbau amis. Jika disertai infeksi lain, timbul bau busuk atau bersifat purulen.

3. Nyeri.

Pada stadium sedang dan lanjut atau disertai infeksi, sering terjadi gejala nyeri. Lokasi nyeri sering terasa di abdomen bawah, regiogluteal atau sakrokosigeal. Nyeri abdomen bawah tengah dapat disebabkan lesi kanker serviks atau parametrium yang disertai infeksi atau pus dalam kavum uteri yang menyebabkan kontraksi. Nyeri kram intermiten pada abdomen bawah di satu atau kedua sisi mungkin disebabkan adanya kompresi atau invasi tumor sehingga ureter obstruksi dan dilatasi. Nyeri pada area lumbal dextra atau sinistra dapat ditimbulkan karena adanya hidronefrosis. Adanya desakan atau invasi tumor terhadap saraf kavum pelvis dapat menyebabkan nyeri pada tungkai bawah, gluteal dan sakrum.

4. Gejala traktus urinaria.

Gejala yang dapat muncul adalah polakisuria, urgensi dan disuria yang sering disebabkan karena infeksi. Selama progresi kanker dapat mengenai vesika urinaria sehingga menyebabkan hematuria, piuria hingga terbentuk fistel sisto-vaginal. Jika lesi menginvasi ligamen kardinal atau ureter menyebabkan timbulnya hidronefrosis yang akhirnya menyebabkan uremia.

5. Gejala saluran pencernaan.

Ketika lesi menyebar hingga ke ligamen kardinal atau ligamen sakral, maka akan menekan rektum, sehingga menimbulkan obstipasi. Bila tumor menginvasi rektum dapat menyebabkan hematokezia sehingga timbul fistelrektovaginal.

6. Gejala sistemik.

Letih, demam, berat badan menurun, anemia hingga oedema.

b. Tanda Fisik.⁴⁶

Lesi serviks uteri pada wanita lansia sering terdapat di dalam kanalis servikalis, serviks pars vaginalis bersifat licin dan diagnosis mudah terlewatkan. Pada karsinoma in situ atau karsinoma invasif stadium dini, dapat timbul erosi, tukak kecil atau tumor papilar pada serviks uteri. Terjadinya progresi lesi menyebabkan tumor tumbuh eksofitik berbentuk kembang kol, papilar, papiloid, jaringan yang rapuh mudah berdarah dan bersekret. Jika tumor tumbuh endofitik, maka dapat timbul lesi nodular dan dari luar tampak nodul tidak beraturan, menginvasi ke dalam, di permukaan dapat tampak erosi, perdarahan pervaginam relatif sedikit. Tumor yang disertai infeksi dapat timbul tukak

yang kecil atau sedikit dalam berbentuk kawah. Bila lesi invasif dalam dan jaringan kanker banyak yang nekrosis dan lepas, maka bentuk luar serviks uteri terdestruksi dan berbentuk rongga. Pasien yang memiliki lesi di dalam kanalis servikalis, maka bentuk bagian luar serviks pada stadium awal tampak normal. Jika dilakukan palpasi pada bagian kanalis servikalis, maka akan timbul perdarahan. Progresi penyakit yang lebih jauh menyebabkan serviks dapat membesar merata, permukaan bertambah kasar dan konsistensi menjadi keras. Pada penderita stadium lanjut, tumor serviks uteri dapat terlepas dan membentuk tukak hingga sebuah rongga.

Patogenesis.

HPV adalah penyebab utama terjadinya kanker serviks. HPV-16 dan HPV-18 merupakan faktor risiko paling penting pada perkembangan kanker serviks.² HPV-16 menjadi penyebab sekitar 60% kejadian kanker serviks dan HPV-18 sekitar 10% sedangkan jenis lain memberikan kontribusi kurang dari 5% dari kasus. Serviks dibatasi oleh dua jenis sel epitel, yakni sel-sel skuamosa di luar dan sel kolumnar glandular sepanjang kanal dalam. HPV menginfeksi sel basal imatur dari epitel skuamosa di daerah epitel yang kosong, luka atau abrasi serta sel skuamosa metaplastik imatur pada persimpangan skuamokolumnar. Sel-sel epitel pada bagian basal merupakan sel-sel epitel yang belum matang dan masih terus berproliferasi. Area epitel imatur yang luas pada bagian serviks sangat rentan terhadap infeksi HPV. Infeksi HPV pada sel skuamosa matur mencakup ektoserviks, vagina atau vulva membutuhkan kerusakan pada permukaan epitel. Kemampuan HPV sebagai karsinogen tergantung pada protein viral E6 dan E7. Protein ini mengganggu aktivitas supresi tumor atau protein yang mengatur pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel.⁴⁸

Seiring peningkatan maturasi sel pejamu, maka ekspresi gen HPV semakin lengkap. Saat menginfeksi sel basal, HPV kurang reproduktif (replikasi virus terjadi lambat). Replikasi virus terjadi sangat lambat namun konstan. Pada fase ini, belum tampak perubahan yang abnormal pada sel. Saat sel epitel pejamu menjadi matang dan tidak lagi berdiferensiasi, replikasi genom HPV meningkat dan gen E6 dan E7 yang mengkode onkoprotein serta gen L1 dan L2 yang mengkode protein struktural mulai diekspresi. Replikasi HPV terjadi pada sel skuamosa matur. Pada tahap ini mulai terjadi perubahan yang abnormal pada sel dan terbentuk virion baru dalam jumlah besar yang

akan menginfeksi sel epitel lain yang normal. Namun, perubahan yang terjadi masih dalam skala yang sangat kecil, yakni *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) tahap I dan respon imun pada tubuh masih dapat mengeliminasi infeksi pada tahap ini. Namun bila respon imun gagal, maka infeksi HPV akan menjadi persisten.^{49,50} Infeksi HPV yang persisten akan menyebabkan lesi menjadi semakin luas dan invasif (CIN tahap II dan CIN tahap III). Pada CIN tahap I, genom HPV belum terintegrasi secara sempurna pada sel pejamu, terdapat sebagian yang tidak terintegrasi. Namun, pada CIN tahap yang tinggi, DNA HPV sudah terintegrasi sempurna ke sel pejamu. Integrasi ini menyebabkan gen yang mengkode protein E2 menjadi terganggu atau terhapus. Maka, protein E2 sebagai regulator transkripsi protein E6 dan E7 juga menjadi terganggu.⁴⁹ Hal tersebut menyebabkan peningkatan ekspresi protein E6 dan E7. Kedua protein ini mengganggu regulasi siklus sel dengan cara mengikat dan menginaktivasi dua gen supresor tumor yaitu *retinoblastoma (Rb)* dan *p53*.⁴⁸

Protein E6 terdiri atas 150 asam amino berikatan dengan protein seluler *E6-associated protein (E6-AP)* membentuk kompleks enzim *ubiquitin ligase* yang menyebabkan degradasi dari *p53*. Degradasi tersebut menyebabkan aktivitas abnormal pada *p53* seperti menghentikan perbaikan DNA, siklus sel setelah fase G1, apoptosis. Protein E6 juga berperan menginduksi protein *c-myc* untuk memicu aktivitas enzim telomerase dan mengakibatkan sel menjadi immortal karena telomer tidak mengalami pemendekan. Protein E7 terdiri dari 100 asam amino yang membentuk kompleks dengan protein retinoblastoma yang hipofosforilasi menyebabkan gangguan pada kompleks pRb dan faktor transkripsi seluler E2F-1. Hal tersebut mengakibatkan faktor transkripsi E2F-1 bebas dan terlepas dari untai DNA, sehingga terjadi transkripsi gen yang dibutuhkan untuk masuk ke dalam fase S dalam siklus sel dan menghalangi apoptosis dari sel pejamu. Sel pejamu menjadi *immortal* dan terus mengalami proliferasi yang tidak terkontrol.^{49,51}

Pada keadaan normal, respon imun akan dipicu oleh perubahan pada sel sehingga kelainan pada tahap ini dapat diatasi dan sel-sel abnormal akan mengalami apoptosis.⁵¹ Selain itu, terdapat mekanisme imunitas yang berperan, yaitu interferon (IFN) tipe I dan sel natural killer (NK) yang membunuh sel terinfeksi. Sel yang telah terinfeksi akan melepaskan interferon (IFN) tipe I seperti IFN- α dan IFN- β yang

berfungsi untuk menghambat replikasi virus pada sel pejamu dan mengaktifkan *Natural Killer* (NK).⁴⁹ Namun, HPV menghasilkan protein E6 dan E7 yang dapat menghambat regulasi transkripsi dari faktor regulator IFN tipe 3 untuk mengaktifasi IFN- β sehingga membatalkan respon awal sistem imun bawaan terhadap infeksi virus. E7 juga mengikat faktor regulator IFN tipe 1 untuk mencegah aktivasi dari IFN- α dan IFN- β .⁴⁹

MCP-1 seharusnya dilepaskan oleh sel keratin yang terinfeksi virus sehingga makrofag akan bermigrasi ke sel yang terinfeksi. Selanjutnya, makrofag akan mengalami aktivasi ketika berikatan dengan komponen virus, seperti materi genetik atau kapsid virus. Makrofag yang telah teraktivasi akan melepaskan sitokin inflamatori, kemokin atau interferon. Senyawa tersebut akan memicu TNF- α ataupun antibodi untuk membunuh HPV.⁵¹ Namun, protein E6 dan E7 menghambat regulasi *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) yang merupakan suatu senyawa kemotaksis dan menyebabkan translokasi makrofag ke sel yang terinfeksi virus terhambat.⁴⁹ Protein E5 pada HPV juga berperan pada infeksi persisten HPV dengan cara menurunkan regulasi reseptor sel NK. Penurunan regulasi reseptor menyebabkan sel NK tidak dapat berikatan pada reseptornya sehingga aktivitas sel NK dalam mengeliminasi sel kanker akan mengalami penurunan. Hal tersebut mengakibatkan tidak terjadinya sekresi beberapa sitokin yang dapat memicu respon imun adaptif.⁵¹

Pada tahap selanjutnya, respon imun yang terbentuk pada penderita kanker serviks memberikan keuntungan pada virus untuk semakin berkembang. Hal ini disebabkan protein yang disintesis oleh HPV menghambat regulasi terbentuknya sistem imun adaptif melalui penurunan aktivitas APC (*antigen presenting cell*). Sel dendritik merupakan APC yang penting dalam respon imun adaptif dan berfungsi mengubah sel T naif menjadi sel T aktif. Sel dendritik mengalami kegagalan mempresentasikan antigen HPV pada sel T naif sehingga menyebabkan toleransi imun terhadap HPV.⁵² Hanya sel dendritik matur yang dapat mempresentasikan antigen pada sel T karena sel dendritik yang imatur tidak memiliki reseptor B7 sehingga tidak dapat menstimulasi pengaktifan sel T. Meskipun sel dendritik imatur dapat mengaktifkan sel T melalui sekresi Il-10 dan TGF- β , yang terbentuk adalah sel T regulator yang merepresi sistem imun.⁵² Proses replikasi dan pelepasan HPV dari sel penjamu terjadi secara nonlitik. HPV akan mengalami eksositosis dan keluar dari sel untuk menginfeksi sel yang normal sehingga

tidak memicu pelepasan molekul anti-inflamasi. Pada umumnya, infeksi HPV dapat dieliminasi dalam kurun waktu satu tahun dan hanya sedikit yang berkembang menjadi kanker serviks. Oleh sebab itu, *cocarcinogens* lainnya berperan dalam kejadian kanker serviks. Faktor-faktor yang berkaitan dengan adalah respon imun, respon hormon dan faktor lingkungan lainnya menentukan regresi atau resistensi infeksi HPV. Kanker serviks merupakan penyakit progresif lambat dan bergerak menjadi karsinoma in situ hingga menjadi kanker invasif.^{48,49}

Klasifikasi.

Klasifikasi kanker serviks berdasarkan Tumor Node Metastases (TNM) dari *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* dan FIGO (*Federation of Gynecology and Obstetrics*).

Tabel 2. 2 Klasifikasi TNM dan FIGO.^{53,54}

TNM	FIGO	
Kategori	Stadium	Karakteristik
TX		Tumor primer tidak dapat dinilai.
TO		Tidak ada bukti tumor primer.
Tis		Karsinoma in situ (karsinoma preinvasif).
T1	1	Kanker terdapat pada serviks (ekstensi pada korpus tidak dihiraukan).
T1a	1A	Karsinoma invasif didiagnosis hanya dengan mikroskop; invasi stroma dengan kedalaman maksimum <5,0 mm, diukur dari dasar epitel. Adanya keterlibatan ruang vaskular, vena atau limfatik, tidak mempengaruhi klasifikasi.
T1a1	1A1	Invasi stroma terukur dengan kedalaman kurang dari 3 mm.
T1a2	1A2	Invasi stroma terukur minimal 3 mm

		dan kedalaman kurang dari 5 mm.
T1b	1B	Karsinoma invasif dengan invasi terdalam terukur minimal 5 mm, lesi terbatas pada serviks uteri.

Keterangan T: Tumor primer.

Lanjutan Tabel 2.2 Klasifikasi TNM dan FIGO.^{53,54}

TNM	FIGO	
Kategori	Stadium	Karakteristik
T1b1	1B1	Karsinoma invasif setidaknya 5 mm kedalaman invasi stroma, dan kurang dari 2 cm dalam dimensi terbesar.
T1b2	1B2	Karsinoma invasif minimal 2 cm dan kurang dari 4 cm dalam dimensi terbesar.
T1b3	1B3	Karsinoma invasif minimal 4 cm dalam dimensi terbesar.
T2	2	Kanker yang telah menyebar ke bagian atas vagina, tidak meliputi sepertiga bawah vagina atau ke pelvis.
T2a	2A	Kanker telah menyebar ke bagian dua pertiga atas vagina, tanpa invasi parametrium.
T2a1	2A1	Terlihat lesi invasif dengan ukuran kurang dari 4,0 cm dalam dimensi terbesar.
T2a2	2A2	Terlihat lesi secara klinis dengan ukuran lebih minimal 4,0 cm dalam dimensi terbesar.
T2b	2B	Tumor dengan invasi parametrium tetapi tidak sampai ke dinding panggul.

Lanjutan Tabel 2.2 Klasifikasi TNM dan FIGO.^{53,54}

TNM	FIGO	
Kategori	Stadium	Karakteristik
T3	3	Karsinoma melibatkan sepertiga bagian bawah vagina dan/atau meluas ke dinding panggul dan/atau menyebabkan hidronefrosis atau ginjal yang tidak berfungsi dan/atau melibatkan kelenjar getah bening panggul dan/atau para-aorta.
T3a	3A	Kanker telah menyebar ke sepertiga bawah vagina tetapi tidak ke dinding pelvis.
T3b	3B	Tumor meluas ke dinding panggul dan/atau menyebabkan hidronefrosis atau ginjal nonfungsional.
T3c	3C	Keterlibatan kelenjar getah bening panggul dan/atau para-aorta, terlepas dari ukuran dan luas tumor (dengan notasi r dan p).
T3c1	3C1	Hanya metastasis kelenjar getah bening panggul.
T3c2	3C2	Metastasis kelenjar getah bening para-aorta.
T4	4	Stadium akhir dari kanker serviks, telah menyebar ke organ lain dalam tubuh.
	4A	Kanker telah menyebar ke kandung kemih atau rectum, organ terdekat dari serviks.
	4B	Kanker telah menyebar ke organ yang jauh diluar area pelvis, seperti paru.

Tabel 2. 3 Keterangan N: Node (Kelenjar Getah Bening Regional).³⁹

TNM	Temuan Patologis
NX	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai.
N0	Tidak ditemukan metastasis kelenjar getah bening regional.
N0(i+)	Sel tumor terisolasi di kelenjar getah bening regional 0,2 mm.
N1	Metastasi kelenjar getah bening regional.

Tabel 2. 4 Keterangan M: Metastasis Jauh.³⁹

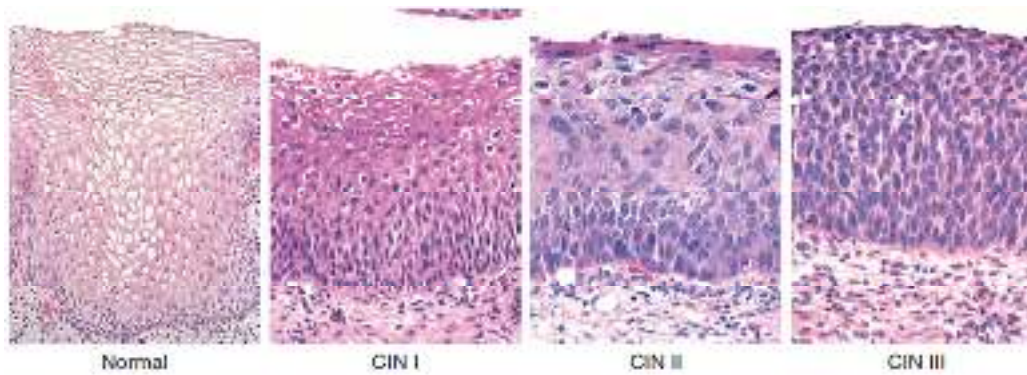
TNM	Temuan Patologis
MX	Metastasis jauh tidak dapat dinilai.
M0	Tidak ada metastasis jauh.
M1	Metastasis jauh (termasuk penyebaran ke peritoneum, keterlibatan kelenjar getah bening supraklavikula, mediastinum, paru-paru, hati, atau tulang).

Tabel 2. 5 Pengelompokan stadium kanker serviks berdasarkan T, N, dan M.³⁹

Stadium	Tumor	Node	Metastasis
I	T1	Semua jenis N	M0
IAI	T1a	Semua jenis N	M0
IA2	T1a1	Semua jenis N	M0
IB	T1b	Semua jenis N	M0
IB1	T1b1	Semua jenis N	M0
IB2	T1b2	Semua jenis N	M0
II	T2	Semua jenis N	M0
IIA	T2a	Semua jenis N	M0
IIA1	T2a1	Semua jenis N	M0
IIA2	T2a2	Semua jenis N	M0
IIB	T2b	Semua jenis N	M0
III	T3	Semua jenis N	M0
IIIA	T3a	Semua jenis N	M0
IIIB	T3b	Semua jenis N	M0
IVA	T4	Semua jenis N	M0
IVB	Semua jenis T	Semua jenis N	M1

Tabel 2.6 Sistem Klasifikasi untuk Lesi Prekursor Serviks Skuamous.⁵⁴

Displasia/Carcinoma In Situ	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)</i>	<i>Squamous Intraepithelial Lesion (SIL)</i>
Displasia ringan	CIN I	Low-grade SIL (LSIL)
Displasia sedang	CIN II	High-grade SIL (HSIL)
Displasia berat	CIN III	High-grade SIL (HSIL)
Displasia in situ	CIN III	High-grade SIL (HSIL)



Gambar 2.4 Spektrum Cervical Intraepithelial Neoplasma (CIN) dengan epitel skuamosa normal untuk perbandingan. CIN I dengan koilositosis atipik; CIN II dengan atipik progresif di semua lapisan epitel CIN III (karsinoma in situ) dengan atipik difus dan hilangnya maturasi.⁵⁵

Diagnosis.⁴⁶

Kanker serviks stadium dini atau tipe kanalis servikalis dapat asimtomatik (tidak menunjukkan gejala), tanda fisik tidak jelas dan secara visual sulit diidentifikasi jika tanpa alat bantu diagnosis sehingga sering terjadi diagnosis yang keliru. Beberapa metode di bawah ini dapat membantu dalam menentukan diagnosa kanker serviks:

a. Pulasan kerokan serviks.

Suatu metode pemeriksaan yang sederhana dan mudah dilakukan. Metode ini digunakan untuk penapisan dan diagnosis dini karsinoma serviks uteri.

b. Sitologi pulasan tipis (*TCT= Thinprep cytologic test*).

Metode ini merupakan pemeriksaan sitologik serviks uteri yang konvensional. TCT memiliki keunggulan dalam mendeteksi kelainan epitel pada serviks uteri. Teknik ini mengurangi kejadian hasil pemeriksaan yang negatif semu, meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas indentifikasi. TCT digunakan untuk penapisan dan deteksi dini karsinoma serviks uteri dan lesi prakanker.

c. Deteksi DNA HPV.

Pemeriksaan HPV risiko tinggi merupakan salah satu cara menapis karsinoma serviks dan lesi prakanker. Kombinasi tes DNA HPV dan pemeriksaan sitologik dapat memprediksi tingkat risiko pasien, menetapkan interval waktu penapis, dan untuk pemantauan paska terapi kanker servis dan CIN.

d. Pemeriksaan kolposkopi.

Pemeriksaan ini dilakukan di bawah cahaya kuat dan kaca pembesar secara visual binokular langsung melalui kalposkop untuk mengamati lesi di serviks uteri dan vagina. Pasien dengan hasil sitologik abnormal atau adanya kecurigaan klinis, maka perlu dilakukan pemeriksaan kolposkopi. Pemeriksaan kalposkopi meningkatkan rasio positif dan akurasi hasil biopsi, karena melalui pemeriksaan ini dapat ditemukan lesi preklinis yang tidak tampak secara makroskopi, maka dapat dilakukan biopsi di lokasi yang mencurigakan.

e. Biopsi serviks uteri dan kerokan kanalis servikalis.

Pemeriksaan ini bertujuan untuk memastikan diagnosis CIN dan kanker serviks. Lesi tidak terlihat jelas pada kanker serviks stadium dini. Maka, untuk mendapatkan jaringan kanker secara akurat, harus dilakukan biopsi dari titik multipel dan secara terpisah diperiksa patologinya. Untuk meningkatkan akurasi biopsi, kini sering digunakan reagen iodium, lampu fluoresensi, kolposkopi dan cara lain untuk membantu pengambilan sampel biopsi. Pada kanker serviks stadium sedang dan lanjut lesi terlihat jelas sehingga dapat secara akurat mendapatkan jaringan kanker. Namun, untuk kanker yang disertai infeksi sekunder atau nekrosis, maka biopsi harus dilakukan lebih dalam. Pengambilan sampel pada wanita menopause, alat pencapit untuk pengambilan sampel harus dimasukkan ke dalam kanalis servikalis untuk biopsi atau menggunakan kuret kecil untuk mengerok kanalis servikalis.

f. Konisasi serviks uteri.

Tindakan ini dapat dilakukan dengan pisau konvensional dan konisasi dengan eksisi listrik (LEEP (*loop electrosurgical excisional procedure*)). Teknik ini sesuai untuk sitologi serviks positif namun hasil biopsi insisi negatif, curiga adanya mikrokarsinoma invasif tetapi diagnosa belum ditegakkan, tidak dapat menyingkirkan karsinoma invasif, pasien CIN III, pasien muda stadium IA1 yang perlu dan ingin mempertahankan fungsi reproduksi.

g. Petanda tumor (*tumor marker*).

Terdapat laporan bahwa CEA, CMA26 dan M27 menunjukkan reaksi positif pada proporsi tertentu, namun spesifisitasnya tidak tinggi. Selain itu, terdapat antigen yang baru ditemukan yakni *squamous cell carcinoma* (SCC). Sensitivitas SCC pada

kanker serviks adalah 44-67%, pada kanker rekuren 67-100%, spesifisitas 90-96%. Angka manifestasi SCC meningkat bertahap sesuai stadium klinis, yaitu stadium I.

h. Pemeriksaan penunjang khusus:

- Sistoskopi: Kanker serviks stadium sedang dan lanjut bila disertai gejala sistem urinarius, maka harus dilakukan pemeriksaan sistoskopi untuk memastikan apakah mengenai mukosa atau otot vesica urinaria. Jika perlu dapat dilakukan biopsi dinding vesica urinaria untuk memastikan dan menentukan stadium.
- Kolerektoskopi: Pemeriksaan ini sesuai dengan gejala saluran pencernaan bawah atau dicurigai terkena bagian kolon dan rektum.
- Pieolografi intravena: Untuk mengetahui apakah kanker menyebabkan segmen bawah ureter terinvansi atau terdesak hingga obliterasi. Pemeriksaan ini berguna untuk menentukan stadium dan terapi pada pasien.
- Pemeriksaan CT atau MRI: Untuk mengetahui apakah terdapat invasi, metastasis pada lokasi kanker serviks dan jalur penyebarannya.

Tata Laksana.⁴⁶

Metode terapi kanker serviks terdiri dari operasi, radioterapi, kemoterapi, imunoterapi dan lainnya. Pada saat ini operasi dan kemoterapi menjadi metode terapi utama. Pemilihan metode terapi berdasarkan pembagian stadium klinis, derajat diferensiasi patologi dan ukuran tumor. Pada kasus stadium dini, tindakan operasi atau kemoterapi dapat memberikan hasil yang baik. Namun, pada stadium lanjut diperlukan terapi gabungan.

a. Terapi untuk karsinoma intraepitel (CIN).

Terdiri atas terapi konservatif, konisasi, dan histerektomi total:

CIN I: Berdasarkan data statistik hanya 15% pasien CIN I yang mengalami progresivitas lesi, 20% lesi menetap, 65% lesi hilang secara spontan. Maka terapi fisika atau observasi dapat menjadi pilihan dan tindak lanjut.

CIN II: Dapat dengan terapi konservatif ataupun konisasi, seperti laser, krioterapi, elektrokoagulasi, konisasi pisau dingin, LEEP. Melalui konisasi pisau dingin dan LEEP dapat diperoleh spesimen untuk pemeriksaan patologik serta dapat menemukan karsinoma in situ atau mikroinvasif yang belum ditemukan pada saat praterapi.

CIN III: Terdapat hiperplasia atipik berat dan karsinoma in situ, maka diperlukan konisasi. Pada pasien berusia lanjut atau tidak menginginkan kehamilan, maka dapat dilakukan histerektomi total. LEEP hanya sesuai bagi pasien yang mengalami hiperplasi atipik berat.

b. Terapi karsinoma serviks uteri invasif.

Terapi operasi:

IA1: Dengan histerektomi total. Jika diperlukan konservasi fungsi reproduksi dapat dilakukan melalui konisasi.

IA2: Dengan histerektomi radikal modifikasi ditambah pembersihan kelenjar limfa kavum pelvis bilateral.

IB1-IIA: Dengan histerektomi radikal modifikasi atau histerektomi radikal ditambah pembersihan kelenjar limfa kavum pelvis bilateral dan pada pasien usia muda dapat mempertahankan ovarium.

Radioterapi:

- Radioterapi radikal.

Tindakan terapi ini digunakan sebagai terapi karsinoma serviks uteri stadium I-IV, khususnya sesuai untuk terapi karsinoma serviks uteri stadium IIB-IV. Tujuan terapi ini agar lesi primer serviks uteri dan lesi sekunder yang mungkin akan timbul mendapatkan dosis radiasi maksimal, namun tidak melebihi dosis toleransi radiasi pada organ dalam abdomen dan pelvis.

- Radioterapi praoperasi.

Bagi pasien yang secara patologik terdapat metastasis di kelenjar limfa kavum pelvis, kelenjar limfa para-aorta abdominal, jaringan parametrium, tumor mengivasi lapisan otot dalam serviks uteri, tampak tumor residitif di vagina residual.

- Kemoterapi.

Pada saat ini kemoterapi digunakan terutama untuk kasus stadium sedang dan lanjut pra-operasi atau kasus rekuren, metastasis. Tumor yang berukuran besar relative sulit diangkat dengan tindakan operasi, maka tindakan kemoterapi dapat mengecilkan ukuran tumor; meningkatkan keberhasilan operasi. Selain itu, pada pasien radioterapi, tambahan kemoterapi yang sesuai dapat meningkatkan sensitivitas terhadap radiasi. Pada pasien yang tidak sesuai untuk mendapatkan tindakan operasi atau radioterapi, maka kemoterapi dapat membawa efek paliatif. Kemoterapi yang sering digunakan adalah DDP, karboplatin, CTX, 5FU, ADR, BLM, IFO, taksan, dan CPT-11. Masa ini, regimen kombinasi dengan golongan

platinum hasilnya lebih baik dengan tingkat keberhasilan mencapai 80%. Regimen kombinasi yang sering digunakan adalah CTX+BLM+DDP, MMC+VCR+DDP dan CTX+ADR+DDP, taksan + IFO+DDP, CPT-11 + DDP.

Pencegahan.

Pencegahan kanker adalah hal-hal yang dilakukan untuk menurunkan kemungkinan menderita kanker. Menurut WHO, terdapat beberapa pencegahan kanker serviks:¹⁴

a. Pencegahan primer.

Pencegahan primer adalah pencegahan terhadap etiologi penyakit.⁴⁶ Hal yang dapat dilakukan adalah:

1. Melakukan vaksinasi pada anak perempuan berusia 9-14 tahun yang belum terpapar atau terinfeksi HPV.⁴⁶
2. Memberikan informasi tentang bahaya merokok.⁴⁶
3. Memberikan pendidikan atau edukasi tentang seksualitas sesuai dengan umur dan kebudayaan yang ada.⁴⁶
4. Promosi penggunaan dan penyediaan kondom bagi seseorang yang melakukan aktivitas seksual.⁵⁶
5. Sirkumsisi pada laki-laki.⁵⁶

b. Pencegahan sekunder.

Pencegahan sekunder kanker serviks sangat penting dilakukan, terutama pada wanita yang berisiko mengalami infeksi HPV, terjadinya perkembangan lesi prakanker dan kanker. Skrining kanker serviks dilakukan untuk mendeteksi lesi prakanker dan kanker, termasuk pada wanita yang tidak memiliki tanda dan gejala. Kanker yang dideteksi sejak dini memiliki potensi penyembuhan yang tinggi. WHO merekomendasikan tiga jenis skrining, yakni pemeriksaan HPV tipe risiko tinggi, pap smear konvensional dan *liquid-based cytology* (LBC) serta inspeksi visual asam asetat (VIA). Lesi pra-kanker membutuhkan waktu bertahun-tahun untuk berkembang, maka skrining berulang dilakukan untuk setiap wanita yang berusia lebih dari 30 tahun. Frekuensi skrining sesuai dengan pemeriksaan yang dilakukan dan kategori risiko. Pedoman *American Cancer Society* (ACS), *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP), *American Society for Clinical Pathology* (ASCP), *US*

Preventive Services Task Force (USPSTF).), dan *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* untuk skrining berdasarkan usia adalah.^{57,58}

1. Usia < 21 tahun: Tidak disarankan skrining.
2. Usia 21-29 tahun: Sitologi (pap smear) saja setiap 3 tahun.
3. Usia 30-65 tahun: Pemeriksaan Human Papillomavirus (HPV) dan uji sitologi setiap 5 tahun atau sitologi saja setiap 3 tahun.
4. Usia > 65 tahun: Tidak ada skrining yang direkomendasikan jika skrining yang dilakukan sebelumnya negatif dan tidak memiliki risiko tinggi.

ACOG juga mengeluarkan rekomendasi skrining kanker serviks pada perempuan HIV-positif:

- Perempuan HIV-positif yang berusia kurang dari 30 tahun dapat menjalani tes sitologi setiap 3 tahun sekali, bukan setiap tahun jika mereka telah menjalani 3 tes sitologi tahunan dan hasil normal berturut-turut. ACOG juga merekomendasikan untuk tidak melakukan *cotesting* (kombinasi tes DNA HPV dan Pap smear) untuk wanita yang lebih muda dari 30 tahun.
- Wanita dengan HIV yang berusia 30 tahun atau lebih dapat menjalani tes sitologi saja atau tes bersama. Selain itu, mereka yang memiliki tiga tes sitologi tahunan normal berturut-turut dan mereka yang memiliki satu hasil tes normal tetap dilakukan skrining setiap tahun.
- ACOG merekomendasikan untuk tidak memulai skrining sebelum usia 21 tahun kecuali jika seorang wanita HIV-positif, terlepas dari usia onset hubungan seksual, karena hanya 0,1% kasus kanker serviks terjadi sebelum usia 20 tahun dan skrining pada usia ini memiliki bukti efektifitas yang kurang.

Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk tindakan skrining adalah:

- Pemeriksaan *papanicolaou* (pap smear) konvensional adalah metode standar skrining kanker serviks. Pap smear mengurangi kejadian kanker serviks menjadi 2-3 per 100.000 wanita. Penyebab tes negatif yang palsu (*false-negative test*) sebagian besar karena kesalahan pengambilan apusan. Hal tersebut dapat diminimalisasi dengan memastikan bahwa sampel berasal dari kanal endoserviks dan ektoserviks. Apusan yang bukan berasal dari sel endoserviks atau metaplastik harus diulang. Sensitivitas pap smear konvensional hanya 51%. Namun, pada saat ini sudah tersedia

teknologi tes pap smear berbasis cairan (*liquid-based pap test technologies*). Sitologi berbasis cairan mengurangi proporsi spesimen yang tidak memuaskan dari 1,1% menjadi 0,3% dan mengeliminasi penyebab hasil yang tidak memuaskan, seperti darah yang menyamarkan, fiksasi yang buruk, sitolisis, dan penyebaran sel yang tidak memadai.^{57,58}

- Tes pap thinprep (*thinprep papanicolaou test*) merupakan salah satu skrining kanker serviks. Tes ini dilakukan dengan cara yang sama seperti tes pap konvensional. Namun, spesimen ditempatkan dalam sebuah larutan pengawet bukan pada *slide* (kaca mikroskop). Tes Papanicolaou ThinPrep telah disetujui pada tahun 1996 oleh *Food and Drug Administration (FDA) United States* sebagai alternatif dari apusan konvensional tradisional.^{57,58}
- Tes *Human papillomavirus (HPV)* adalah metode pemeriksaan yang telah disetujui oleh FDA pada tahun 2003 sebagai skrining untuk kanker serviks. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan molekuler untuk mendeteksi DNA HPV risiko tinggi dengan menggunakan sampel dari vagina dan/atau serviks yang dapat mendeteksi hingga 15 tipe HPV. Pemeriksaan ini dapat mendeteksi jenis HPV yang terpisah berdasarkan beberapa kapasitas genotipe. Tes ini berguna untuk menafsirkan hasil yang samar dari tes pap. Jika seorang wanita memiliki hasil tes pap yang menunjukkan *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)* atau tes yang menunjukkan hasil adanya sel serviks yang abnormal namun penyebabnya belum diketahui tetapi tes HPV berikutnya negatif, maka pasien dapat diskriminasi ulang dengan tes pap dalam 3 tahun. Jika tes HPV positif, maka diindikasikan pemeriksaan tambahan dengan kolposkopi. Pedoman ACS mendukung penggunaan tes HPV dengan sitologi pada wanita berusia 30 tahun ke atas. Jika kedua tes negatif, maka tes pap berikutnya dapat ditunda selama 5 tahun. Namun, pengujian molekuler saja dapat menyebabkan pengobatan berlebihan terhadap wanita yang positif HPV tanpa triase atau konfirmasi pra-kanker. Oleh sebab itu, pap smear memiliki spesifisitas yang lebih tinggi daripada tes HPV, sehingga dapat digunakan untuk tes triase setelah hasil tes HPV positif (jika tersedia) untuk menghindari pengobatan berlebihan pada lesi serviks.^{57,58}

Mayoritas tes skrining HPV berbasis laboratorium saat ini bergantung pada spesimen serviks yang dikumpulkan oleh dokter. Namun, sampel yang dikumpulkan sendiri (*self sampling*) untuk uji HPV menjadi strategi tambahan dalam mengatasi hambatan budaya dan logistik masyarakat untuk mengakses layanan kesehatan dan laboratorium atau program skrining di rumah sakit. Terdapat banyak produk yang dirancang sebagai alat *self sampling*. Data penelitian *self sampling* menunjukkan tingkat akurasi yang sama dengan spesimen yang diambil oleh klinisi. Namun, biaya alat *self sampling* relatif mahal dan sebagian besar uji molekuler HPV hanya disetujui jika diambil oleh klinisi.^{57,58}

- Inspeksi Visual Asam Asetat (IVA) adalah pemeriksaan dengan metode sederhana untuk mendeteksi perubahan awal sel pada serviks. Lesi pada serviks menjadi putih setelah aplikasi 3-5% asam asetat (cuka), dengan densitas dan karakteristik pemutih tergantung pada keparahan lesi. IVA merupakan pemeriksaan yang murah karena menggunakan cuka dan kapas serta tidak bergantung pada layanan laboratorium. Namun, interpretasi yang subjektif dari pemeriksaan visual tanpa bantuan dapat memiliki variasi yang signifikan dalam hal akurasi. Penyedia layanan membutuhkan pelatihan yang sesuai serta pengendalian dan jaminan mutu. IVA adalah pilihan yang digunakan di sebagian besar negara berpenghasilan rendah hingga menengah. Namun, keberhasilan IVA dalam mendeteksi lesi prakanker secara akurat masih sangat rendah. Alternatif skrining lainnya adalah metode inspeksi visual dengan mengaplikasikan *lugol's iodine* (VILI) yang lebih sensitif dan sama spesifiknya, tetapi bahan yang dibutuhkan tersebut tidak mudah didapatkan dibandingkan cuka.^{57,58}
- Analisa digital adalah metode pencitraan visual pra-kanker serviks Pada saat ini, terdapat beberapa alat yang sedang dikembangkan untuk meningkatkan akurasi deteksi. Salah satunya adalah alat bantu untuk meningkatkan evaluasi visual hingga teknologi *point of care* (POC) yang memungkinkan bantuan jarak jauh oleh ahli kolposkopi. *Automated Visual Evaluation* (AVE) dapat mendeteksi tanda-tanda kanker atau pra-kanker selama pemeriksaan spekulum dengan akurasi lebih dari 90%. Pada saat ini AVE dalam tahap pengembangan dan

ditingkatkan. AVE diharapkan dapat memberikan metode skrining kanker serviks yang lebih akurat dan hemat biaya daripada VIA karena tersedia sebagai aplikasi yang berdiri sendiri (tidak memerlukan akses internet) pada kamera ponsel biasa.^{58,59}

- Kolposkopi adalah prosedur yang memberikan pandangan diperbesar dan diterangi pada vulva, permukaan vagina, dan serviks. Kolposkopi digunakan untuk memvisualisasikan lapisan epitel (permukaan) dan pembuluh darah. Pada umumnya tes ini dilakukan ketika hasil pap smear atau serviks tampak abnormal. Tes kolposkopi menggunakan pencucian dengan asam asetat dan filter warna yang berfungsi untuk menentukan lokasi pengambilan biopsi dan petunjuk pengobatan pra-kanker serviks.
- Pencegahan sekunder melalui skrining disertai juga dengan pengobatan. Tindakan pengobatan lesi prakanker dilakukan setelah pemeriksaan triase dan/ atau konfirmasi hasil positif. Pengobatan yang diberikan minimal invasif, aman dan efektif. Prinsip dasar pengobatan adalah menghilangkan transformasi epitel zona termasuk lesi yang umumnya melalui metode rawat jalan. Sebagian besar lesi prakanker dapat diobati dengan ablasi, meskipun beberapa memerlukan tindakan eksisi. Metode yang digunakan saat ini adalah *cryotherapy*, ablasi termal dan *large loop excision of the transformation zone* (LLETZ).^{58,59}

c. Pencegahan tersier.

WHO merekomendasikan pencegahan tersier termasuk pengobatan dan perawatan paliatif. Layanan perawatan primer harus merujuk pasien ke layanan perawatan kesehatan tingkat lanjut untuk mendapatkan perawatan yang tepat dan mengakses perawatan paliatif. Pasien dengan kanker serviks memerlukan pembedahan, radioterapi atau kemoterapi. Perawatan tergantung pada stadium kanker, status kesehatan pasien, dan ketersediaan fasilitas dan keahlian saat ini. Pasien biasanya mendapatkan tindakan pembedahan atau radioterapi sebagai terapi utama, dengan atau tanpa kemoterapi. Secara umum, rumah sakit memberikan pengobatan sedangkan pelayanan kesehatan primer merujuk pasien ke rumah sakit. Perawatan paliatif untuk pasien kanker serviks terdiri dari pencegahan dan pengurangan beberapa gejala seperti nyeri, gejala fisik dan psikososial, dan

penderitaan spiritual untuk mencapai dan meningkatkan kualitas hidup pasien dan keluarga. WHO merekomendasikan perawatan paliatif harus terdiri dari tim multidisiplin termasuk dokter, perawat, petugas kesehatan masyarakat, dan pengasuh keluarga. Pencegahan tersier kanker serviks di Indonesia dilakukan melalui puskesmas yang memfokuska perawatan paliatif daripada pengobatan. Pelaksanaan perawatan paliatif di puskesmas masih terbatas.^{58,59}

Vaksin Human Papillomavirus.

Definisi.

Vaksin adalah antigen berupa mikroorganisme yang sudah mati, yang dilemahkan, masih utuh atau bagiannya, yang apabila diberikan kepada seseorang akan menimbulkan kekebalan spesifik secara aktif terhadap penyakit infeksi tertentu. Kekebalan spesifik terhadap mikroorganisme yakni *Human Papillomavirus* (HPV) dapat ditimbulkan melalui vaksinasi HPV.^{60,61}

Mekanisme Perlindungan.⁶²

Pada saat ini, vaksin HPV didasarkan pada *virus-like particles* (VLP) yang dibentuk dari komponen permukaan *Human Papillomavirus*. VLP hanya mengandung protein kapsid L1 dari HPV dan tidak mengandung DNA virus. Oleh sebab itu, VLP dianggap tidak bersifat infeksius.⁶³ VLP pada vaksin HPV menginduksi respon imun yang tinggi terhadap jenis HPV risiko tinggi untuk melindungi terhadap penyakit dan lesi displastik yang disebabkan oleh HPV. Mekanisme vaksin yang mengandung VLP didasarkan pada transudasi antibodi serum Immunoglobulin G (IgG) anti-HPV. Antibodi serum tersebut berasal dari pembuluh darah yang terdekat dari epitel mukosa ke sel dalam konsentrasi tinggi untuk mengikat partikel virus. Setelah terbentuknya mikroabrasi, terjadi mekanisme vaksin HPV melalui eksudasi serum IgG ke mukosa genital yang memicu respon inflamasi. Serum immunoglobulin A (IgA) dan IgA sekretori yang diproduksi di mukosa genital juga memainkan peran dalam imunitas mukosa.

Vaksin HPV.

Tabel 2. 7 Jenis-Jenis Vaksin.¹⁴

Tipe Vaksin	BIVALENT (CERVARIX)	QUADRIVALE T (GARDASIL/ SILGARD)	9-VALENT (GARDASIL 9)
	<i>Recombinant L1-capsid virus-like particles (VLP).</i>	<i>Recombinant L1-capsid virus-like particles (VLP).</i>	<i>Recombinant L1-capsid virus-like particles (VLP).</i>
Tipe HPV dalam vaksin.	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Perlindungan penyakit.	Kanker serviks (lesi genital premaligna pada serviks, vulva dan vagina).	Kanker serviks (lesi genital premaligna pada serviks, vulva dan vagina) dan kutil kelamin.	Kanker serviks (lesi genital premaligna pada serviks, vulva dan vagina) dan kutil kelamin.
Perlindungan silang terhadap tipe HPV.	31, 33	31, 45	Tidak diperlukan ^a
Jumlah dosis yang dibutuhkan.	2	2	2
Interval pemberian.	0 dan 6 bulan (tidak ada interval maksimal, tetapi disarankan tidak lebih dari 12-15 bulan).	0 dan 6 bulan (tidak ada interval maksimal, tetapi disarankan tidak lebih dari 12-15 bulan).	0 dan 6 bulan (tidak ada interval maksimal, tetapi disarankan tidak lebih dari 12-15 bulan).

Lanjutan Tabel 2.7 Jenis-Jenis Vaksin.¹⁴

Tipe Vaksin	BIVALENT (CERVARIX)	QUADRIVALENT (GARDASIL/ SILGARD)	9-VALENT (GARDASIL 9)
<p>Metode pemberian. Pemberian dan jenis <i>Vaccine Vial Monitor (VVM)</i>. Penyimpanan.</p>	<p>Injeksi intramuskular Vial 1 dosis; VVM 30. Vial 2 dosis; VVM 30. 48 bulan pada suhu 2-8°C untuk vial 1 dosis; 36 bulan pada suhu 2-8°C untuk vial 2 dosis; vaksin sensitive pada suhu yang sangat dingin. Reaksi alergi berat pada komponen apapun setelah pemberian dosis pertama. <i>Severe febrile illness</i> (demam tinggi) Perempuan yang sedang hamil^b.</p>	<p>Injeksi intramuskular Vial 1 dosis; VVM 30. 36 bulan pada suhu 2-8°C; vaksin sensitive pada suhu yang sangat dingin. Reaksi alergi berat pada komponen apapun setelah pemberian dosis pertama. <i>Severe febrile illness</i> (demam tinggi) Perempuan yang sedang</p>	<p>Injeksi intramuscular Vial 1 dosis; VVM TBD. 36 bulan pada suhu 2-8°C; vaksin sensitive pada suhu yang sangat dingin. Reaksi alergi berat pada komponen apapun setelah pemberian dosis pertama. <i>Severe febrile illness</i> (demam tinggi) Perempuan yang sedang hamil^b.</p>

a: Kekebalan didasarkan pada antigen VLP L1 yang sebenarnya, maka perlindungan silang tidak diperlukan. Antigen VLP yang sebenarnya menghasilkan respon imunogenik yang lebih kuat dan bertahan lebih lama dibandingkan yang dihasilkan proteksi silang.

b: Vaksinasi yang tidak disengaja bukan sebuah alasan untuk mengakhiri kehamilan.

Sasaran Pemberian.

American Cancer Society (ACS) merekomendasikan pemberian vaksin HPV pada anak perempuan dan laki-laki harus mendapatkan 2 dosis vaksin HPV antara usia 9 hingga 12 tahun. Remaja dan dewasa muda berusia 13 hingga 26 tahun yang belum mendapatkan vaksinasi, atau yang belum mendapatkan semua dosisnya, harus mendapatkan vaksin sesegera mungkin. Namun, vaksinasi pada orang dewasa muda tidak akan mencegah kanker sebanyak vaksinasi anak-anak dan remaja. ACS tidak merekomendasikan vaksinasi HPV untuk orang yang berusia lebih dari 26 tahun. CDC merekomendasikan anak berusia 11 hingga 12 tahun menerima dua dosis vaksin HPV dengan jarak 6 hingga 12 bulan.^{64,65}

- a. Dosis pertama secara rutin direkomendasikan pada usia 11-12 tahun. Pemberian dapat dimulai pada usia 9 tahun.⁶⁴
- b. Hanya dua dosis yang direkomendasikan jika vaksinasi dimulai pada usia 9 dan hingga usia 14 tahun.⁶⁴

Remaja dan dewasa muda yang memulai pemberian vaksin pada usia 15 hingga 26 tahun, membutuhkan tiga dosis vaksin HPV.⁶⁴

- a. Remaja berusia 9 hingga 14 tahun yang telah menerima dua dosis vaksin HPV dengan jarak kurang dari 5 bulan akan memerlukan dosis ketiga.⁶⁴
- b. Tiga dosis direkomendasikan untuk orang berusia 9 hingga 26 tahun yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah.⁶⁴
- c. Vaksinasi HPV tidak dianjurkan untuk orang yang berusia lebih dari 26 tahun. Namun, beberapa orang dewasa berusia 27 hingga 45 tahun yang belum divaksinasi dapat memutuskan untuk mendapatkan vaksin HPV setelah berbicara dengan dokter tentang risiko infeksi HPV yang baru dan kemungkinan manfaat vaksinasi pada mereka. Vaksinasi HPV pada rentang usia ini memberikan manfaat yang lebih kecil, karena lebih banyak orang telah terpapar HPV.⁶⁴

Berdasarkan jadwal imunisasi Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) tahun 2020, vaksin HPV diberikan pada anak perempuan umur 9 – 14 tahun sebanyak 2 kali dengan jarak 6 – 15 bulan (pada program BIAS kelas 5 dan 6). Umur 15 tahun

atau lebih diberikan 3 kali dengan jadwal 0,1,6 bulan (vaksin bivalen) atau 0, 2, 6 bulan (vaksin quadrivalent).⁶⁶

Pengetahuan.

Definisi.⁶⁷

Menurut Notoatmodjo, pengetahuan adalah hasil pengindraan manusia atau hasil tahu seseorang terhadap suatu objek. Sebagian besar pengetahuan diperoleh melalui indra pendengaran (telinga) dan indra penglihatan (mata). Pengetahuan memiliki 6 tingkatan, yaitu:

a. Tahu (*know*).

Tahu diartikan sebagai mengingat memori atau materi yang telah ada dan dipelajari sebelumnya. Untuk mengukur atau menilai apakah seseorang tahu sesuatu dapat dilakukan dengan memberikan pertanyaan-pertanyaan.

b. Memahami (*comprehension*).

Pada tahap ini tidak hanya tahu ataupun sekadar menyebutkan sebuah objek. Namun, memahami merupakan tahap kemampuan seseorang untuk menginterpretasikan secara benar tentang sebuah objek yang diketahui.

c. Aplikasi (*application*).

Aplikasi diartikan sebagai kemampuan seseorang yang telah memahami sebuah materi serta dapat menggunakan atau mengaplikasikannya pada situasi yang nyata.

d. Analisis (*analysis*).

Analisis adalah kemampuan seseorang untuk membedakan, memisahkan, mengelompokkan, membuat diagram (bagan) terhadap sesuatu yang telah dipelajari.

e. Sintesis (*synthesis*).

Sintesis merupakan kemampuan seseorang untuk merangkum atau meletakkan komponen-komponen pengetahuan yang dimiliki menjadi satu hubungan. Pada tahap ini, seseorang dapat membentuk formulasi baru dari formulasi yang sudah ada.

f. Evaluasi (*evaluation*).

Evaluasi berkaitan dengan kemampuan seseorang untuk melakukan justifikasi atau penilaian terhadap suatu objek atau materi. Penilaian ini didasari pada kriteria yang ditentukan sendiri atau norma-norma yang ada dimasyarakat.

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Pengetahuan.

Menurut Budiman dan Riyanto, faktor-faktor yang mempengaruhi pengetahuan adalah:⁶⁸

a. Pendidikan.

Pengetahuan sangat berhubungan erat dengan pendidikan. Seseorang yang memiliki pendidikan tinggi, maka diharapkan semakin luas pengetahuan yang dimilikinya. Namun, seseorang yang berpendidikan rendah tidak berarti memiliki pengetahuan yang rendah pula. Peningkatan pengetahuan tidak hanya diperoleh dari pendidikan formal, tetapi dapat juga diperoleh pada pendidikan nonformal. Pengetahuan yang dimiliki seseorang terkait suatu objek mengandung dua aspek, yaitu aspek positif dan negatif. Kedua aspek tersebut yang akan menentukan sikap seseorang terhadap objek tertentu.

b. Informasi/media massa.

Informasi yang diterima dari pendidikan formal maupun nonformal dapat memberikan pengaruh jangka pendek (*immediate impact*) sehingga memberikan perubahan atau peningkatan pengetahuan. Perkembangan teknologi akan menyediakan berbagai macam media massa yang dapat mempengaruhi pengetahuan masyarakat.

c. Sosial, budaya dan ekonomi.

Sebuah kebiasaan dan tradisi yang dilakukan seseorang tanpa melalui penalaran apakah yang dilakukan baik atau buruk akan menambah pengetahuannya walaupun tidak melakukan. Status ekonomi juga akan mempengaruhi pengetahuan seseorang, karena status ekonomi menentukan tersedianya suatu fasilitas yang diperlukan untuk kegiatan tertentu.

d. Lingkungan.

Lingkungan adalah segala sesuatu yang ada di sekitar individu, baik lingkungan fisik, biologis, maupun sosial. Lingkungan memiliki pengaruh terhadap proses masuknya pengetahuan kepada seseorang dalam lingkungan tersebut. Hal ini disebabkan adanya interaksi timbal balik ataupun tidak, yang akan direspons sebagai pengetahuan oleh setiap individu.

e. Pengalaman.

Pengalaman belajar dalam bekerja yang dikembangkan memberikan pengetahuan dan keterampilan profesional, serta dapat mengembangkan kemampuan diri untuk mengambil keputusan.

f. Usia.

Usia memberikan pengaruh pada daya tangkap dan pola pikir seseorang. Semakin bertambah usia seseorang maka akan semakin berkembang pula daya tangkap dan pola pikirnya. Hal ini menyebabkan pengetahuan yang diperoleh akan semakin baik.

Pengukuran Pengetahuan.⁶⁹

Pengukuran pengetahuan dapat dilakukan melalui angket atau wawancara yang menanyakan tentang materi yang ingin diukur pada subjek penelitian atau responden.

Perilaku.

Definisi.

Perilaku adalah suatu kegiatan atau aktivitas makhluk hidup. Perilaku manusia adalah semua tindakan atau aktivitas, baik yang dapat diamati langsung, maupun yang tidak dapat diamati oleh orang lain.⁶⁷

Jenis Perilaku.

Perilaku terjadi melalui proses adanya stimulus terhadap organisme, lalu organisme tersebut memberikan respon. Teori Skinner membedakan adanya dua respon, yaitu:^{67,69}

- a. *Respondent response* atau flexi, yaitu respons yang ditimbulkan oleh rangsangan/stimulus tertentu.
- b. *Operant response* atau instrumental respons, yakni respons yang ditimbulkan dan berkembang kemudian diikuti oleh stimulus atau rangsangan tertentu.

Berdasarkan bentuk respons terhadap sebuah rangsangan, maka perilaku dapat dibedakan menjadi 2, yakni:^{67,69}

- a. Perilaku tertutup (*covert behaviour*).

Perilaku tertutup (*covert behaviour*) adalah respon seseorang terhadap sebuah rangsangan/stimulus dalam bentuk tertutup. Respon ini terbatas pada perhatian,

persepsi, pengetahuan, kesadaran dan sikap yang terjadi pada seseorang yang menerima stimulus dan belum dapat diamati secara jelas oleh orang lain.

b. Perilaku terbuka (*overt behaviour*).

Perilaku terbuka (*overt behaviour*) adalah respon seseorang terhadap rangsangan/stimulus dalam bentuk tindakan nyata atau terbuka. Respon ini terlihat jelas dalam bentuk tindakan atau praktik yang dapat dilihat orang lain. Perilaku manusia sebagian besarnya adalah *overt response*. Untuk membentuk jenis respons atau perilaku dibutuhkan suatu proses yang dinamakan *operant conditioning*, yakni.^{67,69}

1. Melakukan identifikasi penguat atau *reinforcer* berupa *rewards* bagi perilaku yang akan dibentuk.
2. Melakukan analisa untuk mengidentifikasi komponen pembentuk perilaku. Kemudian menyusun dan mengurutkan komponen tersebut.
3. Menggunakan secara urut komponen yang telah diurutkan sebagai tujuan sementara dan mengidentifikasi *reinforcer* setiap komponen.
4. Pembentukan perilaku menggunakan komponen yang telah tersusun dan pemberian *reinforcer*. Hal ini akan mengakibatkan komponen atau perilaku akan cenderung sering dilakukan.

Perilaku kesehatan adalah suatu respons seseorang terhadap stimulus atau objek yang berkaitan dengan sakit dan penyakit, sistem pelayanan kesehatan, makanan dan minuman serta lingkungan. Terdapat 3 kelompok perilaku kesehatan, yakni.^{67,69}

2. Perilaku pemeliharaan kesehatan (*health maintenance*).

Perilaku atau usaha seseorang untuk memelihara atau menjaga kesehatan agar tidak sakit dan usaha untuk melakukan penyembuhan bila sakit. Perilaku ini terdiri dari 3 aspek, yaitu:

- Perilaku pencegahan penyakit dan penyembuhan penyakit bila sakit, serta pemulihan kesehatan jika telah sembuh.
- Perilaku peningkatan kesehatan ketika seseorang dalam keadaan sehat.
- Perilaku gizi (makanan) dan minuman.

3. Perilaku pencarian dan penggunaan sistem atau fasilitas pelayanan kesehatan, atau sering disebut perilaku pencarian pengobatan (*health seeking behaviour*). Perilaku ini berhubungan dengan upaya atau tindakan seseorang pada saat menderita penyakit dan/atau kecelakaan. Tindakan atau perilaku diawali dengan mengobati diri sendiri (*self-treatment*) dan sampai mencari pengobatan.

4. Perilaku kesehatan lingkungan.

Perilaku seseorang dalam merespons dan mengelola lingkungannya, baik lingkungan fisik, sosial, atau budaya sehingga lingkungan tersebut tidak mempengaruhi kesehatan sendiri, keluarga dan masyarakat.

Faktor yang Mempengaruhi Perilaku.

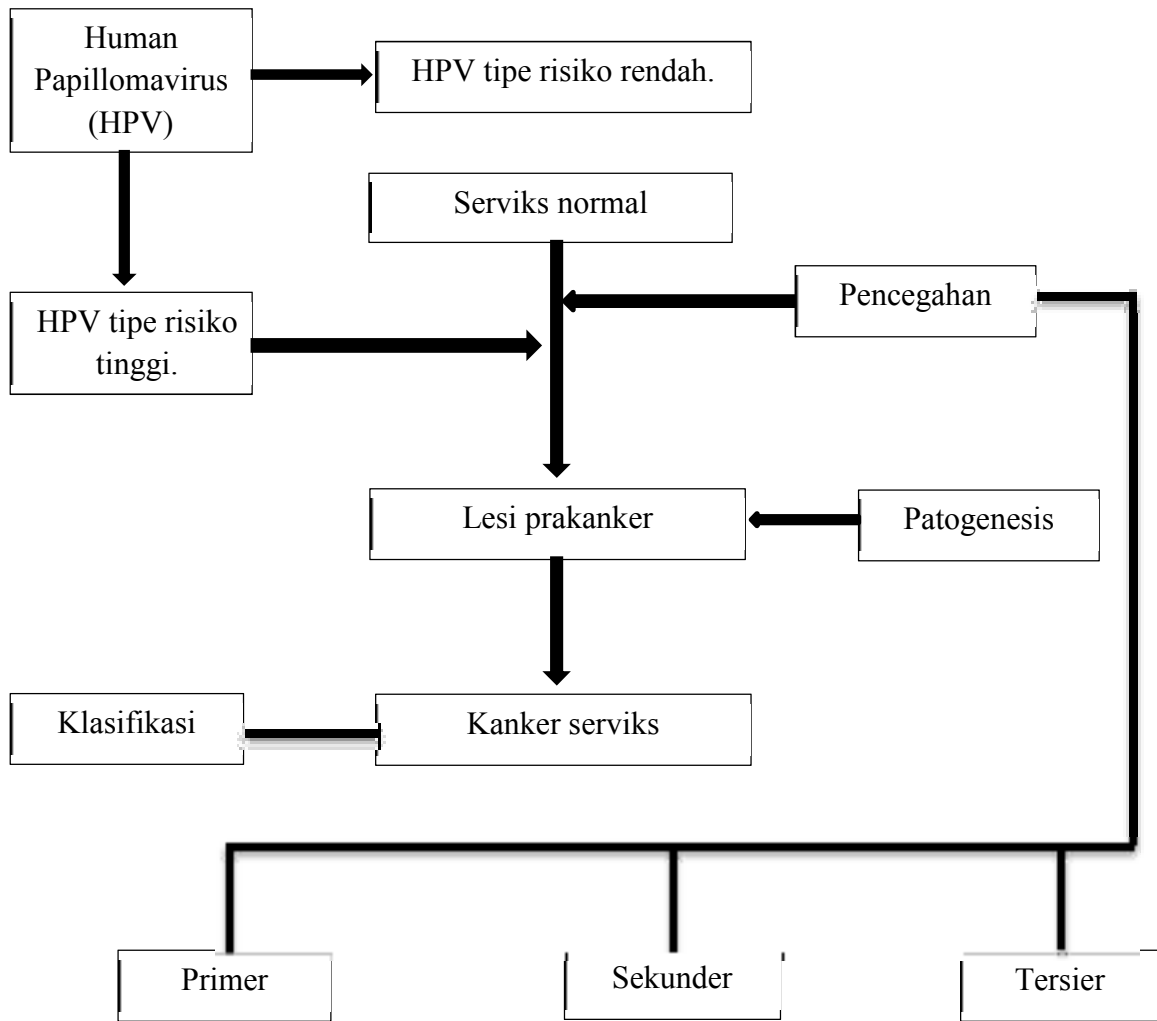
Walaupun stimulus yang diberikan sama bagi beberapa orang, namun respon yang ditunjukkan berbeda. Terdapat faktor-faktor yang membedakan respon terhadap stimulus yang disebut determinan perilaku.^{67,69}

1. Determinan internal merupakan karakteristik seseorang yang bersifat bawaan, misalnya: tingkat kecerdasan, tingkat emosional, jenis kelamin, dan sebagainya.
2. Determinan eksternal, yakni lingkungan fisik, sosial, budaya, ekonomi, politik. Faktor lingkungan merupakan faktor yang dominan dalam mempengaruhi perilaku seseorang.

Pengukuran Perilaku.

Pengukuran atau mengamati perilaku dapat dilakukan melalui dua cara, yaitu secara langsung dan tidak langsung. Cara pengukuran secara langsung adalah dengan pengamatan (observasi), yaitu mengamati tindakan dari subyek dalam rangka memelihara kesehatannya. Pengukuran secara tidak langsung dilakukan dengan menggunakan metode mengingat kembali (*recall*). Metode ini dilakukan dengan memberikan pertanyaan-pertanyaan terhadap subyek tentang hal-hal yang telah dilakukan dan berhubungan dengan obyek tertentu.⁶⁹

Kerangka Teori.



Kerangka Konsep.



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

Desain Penelitian.

Penelitian ini menggunakan metode analitik dengan desain penelitian *cross sectional*.

Tempat dan Waktu Penelitian.

Tempat Penelitian.

Penelitian dilakukan di SMA Negeri 5 Medan, Sumatera Utara.

Waktu Penelitian.

Penelitian dilakukan pada bulan November 2021.

Populasi Penelitian.

Populasi Target.

Populasi target untuk penelitian ini adalah siswa-siswi SMA Medan.

Populasi Terjangkau.

Populasi terjangkau untuk penelitian ini adalah siswi SMA Negeri 5 Medan T.A 2021/2022.

Sampel dan Cara Pemilihan Sampel.

Sampel.

Sampel pada penelitian ini adalah siswi SMA Negeri 5 Medan T.A 2021/2022 yang memenuhi kriteria inklusi.

Cara Pemilihan Sampel.

Pemilihan sampel pada penelitian dilakukan dengan teknik *probability sampling*, yakni secara acak (*simple random sampling*). Teknik *probability sampling* membuat subyek pada populasi memiliki kesempatan yang sama untuk terpilih dan tidak terpilih sebagai sampel penelitian. Peneliti menggunakan microsoft excel untuk melakukan pengacakan sampel.

Estimasi Besar Sampel.

Besar atau ukuran sampel menggunakan peluang tingkat kesalahan (*sampling error*) sebesar 5% (0,05). Perhitungan berdasarkan rumus besar sampel analitis kategorik tidak berpasangan:⁷⁰

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{Z_\alpha \sqrt{2PQ} + Z_\beta \sqrt{P_1 Q_1 + P_2 Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel minimal.

Z α = Deviat baku alfa (1,645).

Z β = Deviat baku beta (0,842).

P₂ = Proporsi pada kelompok dari penelitian sebelumnya (0,68).²⁸

P₁ = Proporsi pada kelompok yang nilainya *judgement* peneliti (0,88)

P = Proporsi total.

P₁ - P₂ = Selisih minimal proporsi yang dianggap bermakna.

0,88 - 0,68 = 0,2

Q₁ = 1 - P₁

Q₁ = 1 - 0,88

Q₁ = 0,12

Q₂ = 1 - P₂

Q₂ = 1 - 0,68

Q₂ = 0,32

P = $\frac{P_1 + P_2}{2}$

P = $\frac{0,88 + 0,68}{2}$

P = 0,78

Q = 1 - P

Q = 1 - 0,78 = 0,22

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{Z_\alpha \sqrt{2PQ} + Z_\beta \sqrt{P_1 Q_1 + P_2 Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,96 \sqrt{(2 \times 0,78 \times 0,22)} + 0,842 \sqrt{(0,88 \times 0,12 + 0,68 \times 0,32)}}{0,88 - 0,68} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,96 \sqrt{2 \times 0,1716} + 0,842 \sqrt{(0,1056 + 0,2176)}}{0,2} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,96 \sqrt{0,3432} + 0,842 \sqrt{(0,3232)}}{0,2} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,96 \times 0,5858 + 0,842 \times 0,5685}{0,2} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,148168 + 0,4786}{0,2} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,626768}{0,2} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = (8,13384)^2$$

$$n_1 = n_2 = 67$$

$$n = 67 \times 2$$

$$n = 134$$

Estimasi besar sampel pada penelitian ini adalah 134 sampel. Untuk mengantisipasi adanya *drop out* atau *lost to follow-up*. Maka, dilakukan koreksi besar sampel dengan menambahkan sejumlah subyek agar besar sampel tetap terpenuhi.⁷¹

Formula yang digunakan adalah:

$$n' = \frac{n}{1-f}$$

$$n' = \frac{134}{1-0,1}$$

$$n' = \frac{134}{0,9}$$

$$n' = 150 \text{ sampel.}$$

Besar sampel pada penelitian ini 150 responden.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi.

Kriteria Inklusi.

- a. Bersedia menjadi responden dan menyetujui *informed consent*.
- b. Terdaftar sebagai siswi kelas X.

Kriteria Eksklusi.

- a. Siswi yang mengisi kuesioner secara tidak lengkap.

Metode Pengumpulan Data.

Sumber data dalam penelitian ini adalah data primer yang didapatkan dengan membagikan kuesioner secara daring melalui *Google Form*. Aplikasi *Google Form* merupakan sebuah perangkat lunak administrasi survei, yang dapat digunakan untuk mengumpulkan data responden pada penelitian ini.

Cara Kerja.

- a. Lokasi dan waktu penelitian telah ditentukan oleh peneliti, yaitu di SMA Negeri 5 Medan pada bulan November 2021.
- b. Permohonan izin pelaksanaan penelitian diajukan peneliti kepada Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan. Kemudian permohonan izin yang telah diperoleh diajukan ke lokasi penelitian di SMA Negeri 5 Medan.
- c. Permohonan kelayakan etika penelitian (*ethical clearance*) diajukan peneliti kepada Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan.
- d. Populasi dan target pada penelitian telah ditentukan oleh peneliti. Populasi target pada penelitian ini adalah siswa-siswi SMA Medan sedangkan populasi terjangkau adalah siswi SMA Negeri 5 Medan T.A 2021/2022.
- e. Responden pada penelitian telah dipersiapkan oleh peneliti.
- f. Rumus besar sampel yang akan digunakan telah ditentukan oleh peneliti.
- g. Kriteria pemilihan sampel telah ditentukan oleh peneliti, yaitu kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian. Kriteria inklusi adalah siswi yang bersedia menjadi responden, menyetujui *informed consent* dan terdaftar sebagai siswi kelas X. Kriteria eksklusi adalah siswi yang mengisi kuesioner secara tidak lengkap.
- h. Minimal besar sampel pada penelitian ini didapatkan sebanyak 134 sampel.
- i. Antisipasi *drop out* dilakukan dengan cara koreksi dan menambah subyek penelitian menjadi 150 orang.
- j. Pemilihan sampel dilakukan dengan teknik *simple random sampling*.
- k. Pengumpulan data populasi pada kelas X SMA oleh peneliti.
- l. Pengacakan dilakukan oleh peneliti menggunakan microsoft excel Pertama, semua populasi (nama responden) dimasukkan. Kedua, jumlah sampel sesuai banyak sampel dimasukkan. Ketiga, rumus dimasukkan pada kolom nomor kode pengacakan, yaitu =RANBETWEEN(1,150)
- m. Pada bagian nomor kode pengacakan, kolom ditarik sampai angka yang sesuai dengan jumlah sampel.
- n. Hasil pengacakan ditampilkan pada bagian nomor kode pengacakan. Nomor yang muncul adalah anggota populasi yang terpilih menjadi responden.

- o. Data di microsoft excel telah dipindahkan ke microsoft word.
- p. Responden telah dikumpulkan oleh peneliti ke dalam sebuah grup *WhatsApp*.
- q. Jumlah responden dipastikan sesuai dengan jumlah sampel yang telah ditentukan. Tujuan dari penelitian telah dijelaskan oleh peneliti kepada responden.
- r. Selanjutnya, persetujuan responden telah diminta oleh peneliti. Tautan *informed consent* telah dibagikan oleh peneliti di grup *WhatsApp*. *Informed consent* diserahkan oleh responden secara daring melalui tautan *Google Forms* kepada responden.. *Informed consent* adalah bukti persetujuan responden untuk menjadi bagian dari penelitian ini dan persetujuan untuk menggunakan data yang diisi demi keperluan penelitian.
- s. Cara pengisian kuesioner penelitian telah dijelaskan oleh peneliti kepada responden.
- t. Kuesioner telah dibagikan peneliti kepada siswi SMA Negeri 5 Medan melalui tautan *Google Form*. Pada penelitian ini terdapat dua kuesioner.
- u. Kuesioner pertama terdiri dari 20 pertanyaan yang bertujuan untuk menilai tingkat pengetahuan tentang kanker serviks pada siswi SMA Negeri 5 Medan. Pilihan jawaban dari pertanyaan pada kuesioner adalah benar atau salah. Responden memilih jawaban yang dianggap sesuai oleh responden. Satu soal yang benar dinilai dengan skor 1 dan soal yang salah dinilai 0.
- v. Kuesioner kedua terdiri dari 3 pertanyaan yang bertujuan untuk menilai perilaku pencegahan kanker serviks pada siswi SMA Negeri 5 Medan. Pilihan jawaban dari pertanyaan pada kuesioner adalah ya atau tidak. Selanjutnya, responden memilih jawaban yang dianggap sesuai oleh responden. Satu soal yang benar dinilai dengan skor 1 dan soal yang salah dinilai 0.
- w. Responden diberikan waktu selama 3 hari untuk mengisi dan mengumpulkan kuesioner secara lengkap.
- x. Setelah 3 hari, semua jawaban kuesioner telah dikumpulkan oleh peneliti.
- y. Kuesioner yang telah dikumpulkan telah diperiksa oleh peneliti
- z. Responden yang mengisi kuesioner secara tidak lengkap telah dieksklusikan.
- aa. Data dianalisis untuk memperoleh hasil penelitian menggunakan.

Identifikasi Variabel.

Variabel bebas: Tingkat pengetahuan kanker serviks.

Variabel terikat: Perilaku pencegahan kanker serviks.

Definisi Operasional.

Tabel 3.1 Definisi Operasional.

No.	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Tingkat pengetahuan kanker serviks	Segala sesuatu yang diketahui siswi tentang kanker serviks. Pengetahuan kanker serviks terdiri dari definisi kanker serviks, faktor risiko, tanda dan gejala, pencegahan dan tata laksana.	Kuesioner kanker serviks yang terdiri dari 20 soal.	Pengukuran untuk presentase jawaban adalah: a. Tingkat pengetahuan kategori baik: Skor $\geq 76\%$. b. Tingkat pengetahuan kategori cukup: Skor 56–75 %. c. Tingkat pengetahuan kategori kurang: Skor $\leq 55\%$.	Ordinal
2.	Perilaku pencegahan kanker serviks.	Tindakan siswi untuk melakukan pencegahan kanker serviks. Pencegahan kanker serviks terdiri dari: 1. Perilaku seksual pada usia dini. Wanita yang melakukan hubungan seksual sebelum usia ≤ 20 tahun	Kuesioner pencegahan kanker serviks yang terdiri dari 3 soal.	Pengukuran untuk presentase jawaban: a. Baik: $\geq 80\%$ b. Tidak baik: $< 80\%$.	Ordinal

Lanjutan Tabel 3.1 Definisi Operasional.

No.	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
2.	Perilaku pencegahan kanker serviks.	meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks. 2.Melakukan vaksinasi <i>Human Papillomavirus (HPV)</i> . Vaksin HPV merupakan salah satu pencegahan kanker serviks. 3.Menghindari kebiasaan merokok. Wanita yang memiliki kebiasaan merokok akan meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks.	Kuesioner pencegahan kanker serviks yang terdiri dari 3 soal.	Pengukuran untuk presentase jawaban: a. Baik: $\geq 80\%$. b. Tidak baik: $< 80\%$.	Ordinal

Analisis Data.

Analisis Data Univariat.

Analisis univariat dilakukan untuk memperoleh gambaran distribusi ataupun frekuensi dari penelitian didapatkan dengan menggunakan sistem perangkat komputer dengan uji analisa frekuensi.

Analisis Data Bivariat.

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kedua variabel pada penelitian. Oleh sebab itu, penelitian ini menggunakan data dengan skala ordinal yang akan diuji dengan uji analisa *Chi Square*.