

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Kanker Serviks

a. Definisi Kanker Serviks

Kanker Serviks merupakan suatu bentuk keganasan yang terjadi pada leher rahim (serviks) yang disebabkan oleh adanya pertumbuhan yang abnormal dari jaringan epitel serviks. Epitel serviks memiliki tiga zona, zona pertama (ektoserviks) terdiri dari sel epitel pipih berlapis, zona kedua (endoserviks) terdiri dari sel epitel kolumnar selapis, dan zona ketiga adalah zona peralihan dari sel epitel pipih menjadi sel epitel kolumnar (transformation zone). Jaringan epitel serviks memiliki beberapa lapisan yakni lapisan basal (stratum basal), tengah (stratum spinosum dan stratum granulosum), dan bagian suprabasal (stratum korneum). Pada tahap awal kanker serviks, ditemukan lesi abnormal sel-sel epitel serviks yang bersifat noninvasif namun dapat berkembang menjadi kanker serviks diberi nama Cervical Intraepitelial Neoplasia (CIN). Pada beberapa orang, infeksi oleh HPV dapat dieliminasi oleh sistem imun sebelum berkembang menjadi suatu keganasan. Akan tetapi pada individu yang lain, HPV berhasil menghindari dari sistem imun pejamu dan berkembang menjadi kanker. Persistensi HPV pada tiap pejamu berbeda tetapi belum diketahui penyebab yang pasti karena penyebab terjadinya kanker bersifat multifaktorial, namun infeksi HPV

merupakan pencetus utama terjadinya kanker serviks. Oleh karena itu, penting untuk mengetahui dan memahami proses terjadinya infeksi HPV sampai berkembang menjadi kanker serviks (Evriarti & Yasmon, 2019).

Pada awalnya perjalanan penyakit dari kanker leher rahim dapat berupa lesi pra-kanker. Perubahan pra-kanker ini biasanya tidak menimbulkan gejala dan tidak terdeteksi kecuali jika wanita tersebut menjalani pemeriksaan yang umum seperti pemeriksaan IVA, pemeriksaan panggul atau Pap Smear. Gejala biasanya baru muncul ketika sel serviks yang abnormal berubah menjadi keganasan dan menyusup ke jaringan sekitarnya. Pada saat ini dapat timbul gejala seperti gangguan menstruasi, perdarahan vagina, serta keputihan. Jika kanker berkembang makin lanjut maka dapat timbul gejala-gejala seperti; berkurangnya nafsu makan, penurunan berat badan, kelelahan, nyeri panggul, punggung dan tungkai, keluar air kemih dan tinja dari vagina (Apriliano *et al.*, 2022).

Kanker serviks merupakan neoplasma ganas yang berkembang pada leher rahim (serviks) dan menjadi salah satu masalah kesehatan reproduksi utama pada perempuan di seluruh dunia. Penyakit ini sebagian besar disebabkan oleh infeksi persisten *Human Papillomavirus* (HPV), terutama tipe risiko tinggi, yang memicu terjadinya perubahan sel epitel serviks secara bertahap hingga berkembang menjadi keganasan. Selain infeksi HPV, beberapa faktor

lain diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks, antara lain perilaku seksual berisiko, usia pertama kali melakukan hubungan seksual yang terlalu dini, berganti-ganti pasangan seksual, penggunaan kontrasepsi hormonal dalam jangka panjang, kebiasaan merokok, serta rendahnya praktik kebersihan diri dan kesehatan reproduksi (Damai, 2021).

Menurut Mayanda (2019) dalam (Damai, 2021) kanker serviks merupakan suatu penyakit keganasan pada leher rahim atau serviks uteri. Kanker serviks atau sering disebut dengan kanker mulut rahim menempati urutan yang kedua dari seluruh keganasan pada wanita di dunia setelah kanker payudara. Kanker serviks biasanya disebabkan oleh berganti-ganti pasangan, melakukan hubungan seksual dibawah 20 tahun, kebersihan diri yang tidak baik, dan perilaku hidup tidak sehat. Kanker serviks (Leher Rahim) adalah kanker (tumor ganas) yang terjadi dan tumbuh didalam leher rahim atau serviks. Dengan kejadian rata-rata 15 per 100.000 perempuan dan dengan jumlah angka kejadian kematian sebesar 7,8% per tahun dari seluruh kanker pada perempuan di dunia.

b. Etiologi Kanker Serviks

Penyebab utama kanker serviks adalah infeksi human papilloma virus (HPV) bersifat onkogenik yang menyerang leher rahim. Waktu yang dibutuhkan dari saat terinfeksi HPV sampai terpar kanker serviks yaitu 10-20 tahun. Infeksi awal HPV sampai dengan stadium

awal bersifat asimtomatik. Hal ini menyebabkan kanker serviks terdiagnosis pada stadium lanjut. 70% diantara kejadian kanker serviks serta 50% kasus lesi pra kanker (CIN 2 dan 3) disebabkan oleh HPV tipe 16 dan 18. Sedangkan HPV tipe 31,33,45,52 dan 58 diperkirakan menjadi penyebab 19% kejadian kanker serviks (Damai, 2021).

Human pappiloma virus (HPV) sendiri merupakan virus yang sangat umum dan seseorang yang terinfeksi HPV bisa sembuh dengan sendirinya. Sistem kekebalan tubuh kita bisa melawan HPV dalam kurun waktu 1-2 tahun pasca infeksi. Selain itu, alasan lainnya, bisa jadi orang tersebut terserang HPV dengan tipe yang tidak berbahaya. Namun, ada beberapa jenis HPV risiko tinggi yang akan menetap dan berkembang menjadi kanker. Beberapa jenis HPV yang sudah diteliti dalam penelitian modern yaitu (Lichtenberg, 2019) (Lorenzi *et al.*, 2019) (Soheili *et al.*, 2021) :

- 1) HPV tipe 1, 2, 3, 4, 7, 10, 26, 27, 28, 29, 41, 48, 49, 57, 60, 63, dan 65 adalah jenis HPV yang menyebabkan penyakit kutil pada kulit manusia.
- 2) HPV tipe 2, 6, 11, 13, 16, dan 32 adalah jenis HPV yang menyebabkan infeksi kulit, kutil disekitar rongga mulut dan hidung.
- 3) HPV tipe 5, 8, 9,12, 14, 15, 17 dan 19 adalah jenis HPV yang menyebabkan kutil berbentuk datar.

- 4) HPV tipe 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 38, 47 dan 50 adalah jenis HPV yang berbahaya dapat menyebabkan kanker kulit dan kutil pada alat kelamin laki-laki dan perempuan.
- 5) HPV tipe 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 dan 82 adalah jenis HPV yang berisiko tinggi menyebabkan kanker serviks, kanker penis, vagina dan anus.

c. Patofisiologi Kanker Serviks

Proses patofisiologi kanker serviks dimulai dengan perubahan abnormal pada lapisan sel atau permukaan serviks. Biasanya, perubahan ini terjadi pada sambungan skuamosa-kolumnar serviks. Di sini, sel-sel epitel sekretori silindris (kolumnar) bertemu dengan sel-sel epitel datar pelindung (skuamosa) dari serviks luar dan vagina dalam apa yang disebut zona transformasi. Penggantian terus menerus sel epitel kolumnar oleh sel epitel skuamosa di daerah ini membuat sel-sel ini rentan untuk mengambil materi genetik asing atau abnormal. (Ricci, 2017).

Adanya infeksi Human Papiloma Virus HPV yang nyata terjadi menjadi titik awal pertumbuhan sel kanker pada area serviks. Infeksi HPV terjadi pada persentase tinggi wanita yang aktif secara seksual, tetapi rendah dalam hal respon imun yang menghasilkan pengendalian virus atau pembersihan HPV. Kebanyakan orang yang memiliki HPV tidak menunjukkan gejala sehingga umumnya mereka tidak menyadari bahwa tubuh mereka memiliki virus. Lebih dari 90% kanker serviks

skuamosa mengandung DNA HPV, dan saat ini virus HPV diterima sebagai faktor penyebab utama dalam perkembangan kanker serviks dan pendahulunya, yaitu, displasia serviks (gangguan pertumbuhan sel abnormal). Karena hanya sebagian kecil infeksi HPV yang berkembang menjadi kanker, faktor lain harus terlibat dalam proses karsinogenesis di area leher Rahim ini. (Ricci, 2017).

d. Penyebab kanker serviks

Menurut (Mandang *et al.*, 2016) kanker serviks dapat disebabkan oleh:

- 1) Mutasi DNA (cacat gen) yang menghidupkan onkogen atau mematikan tumor gen supresor dapat mengembangkan kanker serviks.
- 2) HPV menyebabkan produksi 2 protein yang dikenal sebagai E6 dan E7 yang mematikan beberapa tumor gen supresor. Hal ini memungkinkan sel-sel lapisan serviks tumbuh terlalu banyak dan untuk mengembangkan perubahan gen tambahan, yang dalam beberapa kasus akan menyebabkan kanker.
- 3) Faktor-faktor risiko tertentu lainnya, seperti merokok dan infeksi HIV lebih mungkin untuk mengembangkan kanker serviks.

e. Manifestasi Klinis Kanker Serviks

Manifestasi klinis yang terjadi pada pasien kanker serviks menurut (Yaznil *et al.*, 2023) sebagai berikut :

1) Keputihan

Keputihan yang muncul berupa cairan encer seperti krem tidak gatal, menjadi merah muda lalu kecoklatan dan sangat berbau. Bau muncul karena adanya jaringan nekrosis dan sebagai hasil perdarahan postcoitus.

2) Perdarahan

Perdarahan trans-vaginal biasanya muncul setelah bersenggama, akibat dari trauma pada permukaan serviks yang mengalami lesi.

3) Nyeri

Nyeri pada bagian perut bawah menjalar hingga paha dan ke seluruh panggul. Nyeri dimulai pada daerah lumbal, menjalar ke pelvis hingga tungkai bawah akibat dari invasi kandung kemih ataupun rectum. Nyeri ini bersifat progresif.

4) Konstipasi

Konstipasi dan fistula rectovaginal terjadi apabila tumor melebar hingga ke rektum.

5) Inkontinensia

Urin Inkontinensia urin biasanya terjadi pada kanker serviks stadium lanjut sebagai komplikasi dari proses metastase kanker serviks sehingga menyebabkan terbentuknya fistula dari kandung kemih ke vagina atau fistula dari rektum ke vagina.

6) Gejala Lain

Gejala-gejala lain yang muncul pada kanker stadium lanjut yaitu : penurunan berat badan, anemis akibat dari perdarahan terusmenerus, malaise, asites, penurunan nafsu makan, syok hingga meninggal dunia.

f. Karakteristik Pasien Kanker Serviks

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh (Lutfiana *et al.*, 2023) ibu rumah tangga merupakan pekerjaan terbanyak dari responden penderita kanker serviks sebanyak 75 (68,2%). Seseorang yang bekerja di luar rumah akan memiliki pengetahuan, pengalaman, dan mendapatkan informasi yang banyak mengenai kanker serviks, dibandingkan dengan orang yang tidak bekerja, maka mereka akan kekurangan informasi dan pengalaman (Ge'e *et al.*, 2021).

Pendidikan dan pengetahuan merupakan pengaruh yang besar terhadap tingkat kesehatan seseorang, karena semakin tinggi pendidikan maka kualitas diri dan kesehatan akan semakin meningkat (Pratitis & Adhisty, 2022). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Lutfiana *et al.*, 2023) sebagian besar pasien kanker serviks memiliki pendidikan yang rendah yaitu tidak sekolah, SD, SMP yaitu berjumlah 65 (59%) responden. Pekerjaan dan pendidikan rendah merupakan resiko terjadinya kanker serviks, karena kurangnya aktivitas sosial dan informasi serta pengetahuan yang didapatkan seseorang akan

mengakibatkan orang tersebut tidak paham mengenai kanker serviks (Ge'e *et al.*, 2021).

g. Klasifikasi Kanker Serviks

Kanker Serviks Kanker serviks terbagi menjadi beberapa stadium. (Widyasih, 2020) menjelaskan stadium klinik kanker serviks berdasarkan klasifikasi yang dianjurkan oleh Federation International Of Gynecology and Obstetrics sebagai berikut :

- 1) Stadium 0 : karsinoma insitu atau intraepitel, selaput basal masih utuh.
- 2) Stadium I : kanker sebatas pada jaringan serviks
 - a) IA : karsinoma invasif hanya didiagnosis dengan mikroskop
 - b) IA1 : invasi ke stroma dengan kedalaman tidak lebih dari 3mm dan lebarnya tidak lebih dari 7mm.
 - c) IA2 : invasi ke stroma kedalaman antara 3mm-5mm dan lebar tidak lebih dari 7mm.
 - d) IB : lesi sebatas serviks atau lebih dari 1A
 - e) IB1 : ukuran lesi kurang dari 4cm
 - f) IB2 : ukuran lesi lebih dari 4cm
- 3) Stadium I : melibatkan vagina, tetapi belum mencapai 1/3 bawah atau infiltrasi ke parametrium, belum mencapai dinding panggul.
 - a) IIA : melibatkan vagina, tetapi belum melibatkan parametrium.
 - b) IIB : infiltrasi ke parametrium, tetapi belum mencapai dinding panggul.

- 4) Stadium III : melibatkan 1/3 bawah vagina atau terdapat perluasan hingga dinding panggul.
 - a) IIIA : melibatkan 1/3 bawah vagina dan infiltrasi parametrium belum mencapai dinding panggul.
 - b) IIIB : terjadi perluasan mencapai dinding panggul atau terdapat hidronephrosis atau gangguan fungsi ginjal.
- 5) Stadium IV : terjadi perluasan ke luar organ reproduksi.
 - a) IVA : terlibatnya mukosa kandung kemih atau mukosa rektum.
 - b) IVB : metastase jauh atau keluar dari rongga panggul.

h. Penatalaksanaan Kanker Serviks

Kemenkes RI, (2019) menjelaskan bahwa kanker serviks dapat diobati dengan cara sebagai berikut :

1) Pembedahan

Jaringan abnormal diangkat melalui tindakan operasi. Biasanya dilakukan pada pasien kanker stadium awal.

2) Radioterapi

Terapi radiasi bertujuan untuk menghancurkan jaringan-jaringan yang terkena kanker di area yang telah ditentukan dengan menggunakan sinar X yang berkekuatan tinggi dan dilakukan pada bagian luar dan dalam. Memberikan jaringan normal sekitarnya dengan jumlah radiasi yang lebih sedikit.

3) Kemoterapi

Kemoterapi bertujuan untuk membunuh sel-sel kanker melalui obat-obatan yang masuk ke tubuh. Kemoterapi juga dapat mencegah laju penyebaran sel kanker dan memperlambat pertumbuhan. Kemoterapi biasanya dilakukan selama 3-6 bulan atau 4-8 siklus kemoterapi. Kemoterapi biasanya dilakukan setiap 1-3 minggu sekali. Obat kemoterapi dapat diberikan melalui pembuluh darah atau secara oral. Kemoterapi juga digunakan untuk mengatasi kanker yang telah menyebar ke organ tubuh lain. Beberapa jenis obat kemoterapi yang digunakan dalam kondisi ini adalah carboplatin, gemcitabine, atau paclitaxel (National Cancer Institute, 2022).

Persiapan kemoterapi diantaranya yaitu :

- a) Tes darah, fungsi ginjal, hati, dan jantung untuk menentukan jenis kemoterapi yang akan diberikan
- b) Periksa gigi untuk melihat ada atau tidaknya infeksi
- c) Memastikan pasien cukup istirahat

Prosedur kemoterapi diberikan sesuai dengan kondisi pasien.

Berikut cara pemberian obat kemoterapi antara lain :

- a) Infus, yaitu obat kemo yang berupa cairan dialirkan melalui pembuluh darah.
- b) Injeksi, obat kemo diberikan melalui suntikan pada otot atau lapisan lemak seperti lengan, paha atau perut.

- c) Oral, obat kemo yang berbentuk pil, kapsul, atau cairan yang dapat diminum.
- d) Secara langsung, yaitu pemberian obat ke area tubuh tertentu melalui operasi.

Efek samping kemoterapi :

- a) Kelelahan yang membuat pasien kanker kesulitan melakukan aktivitas harian.
- b) Gangguan pencernaan, seperti mual, muntah, atau sembelit
- c) Rambut rontok
- d) Mudah sakit, akibat system kekebalan tubuh yang menurun
- e) Urin berbau menyengat
- f) Mudah sariawan atau luka di sekitar mulut
- g) Lidah terasa seperti logam
- h) Gangguan jantung, dan gangguan pendengaran
- i) Penurunan fungsi kognitif dan penurunan kesuburan
- j) Gangguan psikologis g.

i. Faktor Resiko Kanker Serviks

Faktor resiko terjadinya kanker serviks menurut (Idris *et al.*, 2021) adalah sebagai berikut :

- 1) Berhubungan seksual pada usia dini
- 2) Merokok
- 3) Penggunaan alat kontrasepsi terlalu lama, akan semakin meningkatkan resiko terkena kanker serviks.

- 4) Sering berganti-ganti pasangan seksual.
- 5) Faktor resiko lain, seperti umur, jenis kelamin wanita, riwayat penyakit dan riwayat penyakit keluarga, makanan dan minuman, pewarna, pengawet dan senyawa kimia (Rukinah & Luba, 2021).

j. Pencegahan Kanker Serviks

Kanker serviks dapat dicegah dengan cara melakukan pengobatan apabila terjadi vaginitis, servitis, dan mencegah dengan terbiasa mencuci penis sebelum berhubungan seksual, menggunakan kondom saat melakukan aktivitas seksual, hindari hubungan seksual usia dini. Wanita yang sering berganti pasangan seksual, hendaknya melakukan pemeriksaan sitologi urin, dan apabila terdapat keganjalan pada serviks, maka segera mencari pengobatan (Idris *et al.*, 2021).

2. Kontrasepsi Hormonal

Kontrasepsi hormonal merupakan salah satu metode kontrasepsi yang paling efektif dan reversibel untuk mencegah terjadinya konsepsi. Kebanyakan jenis hormon yang terkandung dalam kontrasepsi hormonal adalah jenis hormon sintetik, kecuali yang terkandung dalam depo medroksiprogesteron asetat (depo MPA), yang jenis hormonnya adalah jenis progesteron alamiah. Sediaan yang mengandung progesteron saja dapat berupa pil, depo dalam bentuk injeksi, AKDR, atau implan. Kontrasepsi oral yang mengandung progesteron saja adalah minipil. Selain itu, tersedia juga jenis kontrasepsi injeksi yang mengandung estrogen dan progesteron. Kontrasepsi oral adalah jenis kontrasepsi yang paling banyak

digunakan karena memang bentuk inilah yang paling efektif mencegah kehamilan.

Menurut Kusmiyati *et al.*, (2019) kontrasepsi hormonal (pil, implant, suntik) berperan sebagai alat yang mempertinggi pertumbuhan neoplasma. Wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal sering ditemukan displasia serviks. Penggunaan alat kontrasepsi hormonal yang lama dapat mengacaukan keseimbangan hormon estrogen dalam tubuh sehingga mengakibatkan perubahan sel yang normal menjadi tidak normal. Estrogen kemungkinan menjadi salah satu faktor yang dapat membuat replikasi DNA HPV (Istiqomah, Ismansyah and Rahman, 2018).

Mekanisme kerja estrogen dan progesteron juga mempengaruhi ovulasi, implantasi, transpor gamet, luteolisis, dan ketebalan lendir serviks. Hal ini mengakibatkan penekanan produksi FSH dan LH. Kentalnya lendir tersebut akan memperpanjang keberadaan zat karsinogenik melalui kontak seksual dan virus HPV di leher Rahim (Zuwariyah, 2021).

a. Hormon yang terkandung pada kontrasepsi hormonal yaitu:

1) Estrogen

Estrogen adalah hormon steroid yang dibagi menjadi dua jenis, yaitu estrogen alamiah dan sintetik. Untuk penghantaran dalam darah estrogen diikat oleh protein yang khas, yaitu Sex Hormon Binding Globulin (SHBG). Estrogen baru dapat bekerja secara aktif setelah terlebih dahulu diubah menjadi estradiol. Estrogen

dibentuk tidak hanya pada fase folikuler, melainkan juga pada fase luteal oleh sel-sel yang terdapat pada dinding folikel.

Selain itu, estrogen dibentuk juga oleh plasenta dan sel-sel Leyding testis. Pada wanita, estrogen memicu pertumbuhan payudara. Estrogen menyebabkan perubahan proliferaatif pada endometrium, sedangkan pada vagina, tuba, dan uterus, estrogen akan meningkatkan kemampuan kerja organ-organ tersebut. Di vagina, estrogen, terutama estradiol menyebabkan perubahan pada selaput lendir, memperbanyak sekresi, dan meningkatkan kadar glikogen sehingga menyebabkan meningkatnya produksi asam laktat oleh bakteri-bakteri Doderlein, nilai pH menjadi rendah, dan memperkecil kemungkinan terjadinya infeksi. Estradiol mengubah konsistensi lendir serviks, terutama saat menjelang ovulasi, sehingga dapat meningkatkan perjalanan sperma dan meningkatkan kelangsungan hidupnya. Estrogen juga ikut berperan dalam pengeluaran hormon gonadotropin.

2) Gestagen

Gestagen alamiah yang terpenting adalah progesteron, yang dihasilkan oleh korpus luteum dan plasenta dalam kehamilan. Progesteron baru akan bisa bekerja pada organ sasaran setelah terbentuk terlebih dahulu reseptornya oleh estrogen, artinya estrogen menyediakan reseptor dalam jumlah yang cukup bagi progesteron untuk dapat bekerja. Namun, progesteron justru

menghambat biosintesis reseptor untuk estrogen. Pada serviks, progesteron menyebabkan perubahan konsistensi lendir serviks, sehingga sulit untuk dapat ditembus oleh sperma. Progesteron juga dapat terbentuk dari hasil produk sampingan pada saat biosintesis steroid yang lain sedang berlangsung. Progesteron dan juga hasil produk sampingan tersebut berperan dalam pengaturan pengeluaran hormon gonadotropin dan dapat mempengaruhi siklus seorang wanita.

b. Pengaruh Kontrasepsi Hormonal Terhadap Serviks

Pemberian pil progestin membuat lendir serviks jernih dengan viskositas yang rendah, sedangkan pemberian pil kombinasi lendir serviks menjadi kental dan porsio terlihat livid. Jenis pil kombinasi sering menyebabkan hipertrofi serviks, sehingga terjadi peningkatan sekresi lendir serviks, selaput lendirnya edematos, dan terjadi pseudodesidualisasi. Gestagen yang terdapat dalam pil kontrasepsi menyebabkan terbentuknya hiperplasia glandularis sampai terjadi adenomatos polipos servikalis (hiperplasia mikroglanduler). Perubahan ini biasanya jinak dan jarang sekali menimbulkan keluhan, dan walaupun ada hanya berupa perdarahan lokal pos koital.

Hiperplasia adenomatos serviks sering dijumpai pada penggunaan pil progestin (sekuensial) dosis tinggi. Dari hasil konisasi serviks terbukti bahwa hampir 44% wanita yang menggunakan pil sekuensial dosis tinggi menunjukkan adanya hiperplasi mikroglanduler pada

serviks. Unsur gestagen yang terdapat dalam pil sekuensial tersebut sangat berperan pada pembentukan hiperplasia tersebut. Pada umumnya hiperplasia tersebut akan hilang begitu pil dihentikan, meskipun pada sebagian kecil wanita memerlukan waktu berbulan-bulan sampai kelainan tersebut menghilang. Penggunaan kontrasepsi hormonal tidak jarang pula ditemukan displasia serviks, sehingga selama masih menggunakan pil sangat disarankan untuk melakukan pemeriksaan ginekologik secara teratur.

c. Pengaruh Kontrasepsi Hormonal Terhadap Neoplasia Serviks

Pengaruh kontrasepsi hormonal terhadap terjadinya neoplasia serviks dapat menyebabkan hipersekresi kelenjar endoservikal serta proliferasi kelenjar endoservikal. Keadaan ini terutama disebabkan oleh komponen gestagen yang terdapat di dalam pil kontrasepsi yang harus dikonsumsi setiap hari. Selain itu, gestagen juga menyebabkan metaplasia dan displasia epitel portio dan selaput lendir dari endoserviks. Terdapat informasi bahwa kejadian kanker serviks termasuk stadium prakankernya sedikit meningkat di bawah pengaruh pil kontrasepsi. Ada korelasi lamanya penggunaan pil dengan kejadian kanker serviks. Penggunaan pil kontrasepsi jangka panjang ditemukan progresivitas displasia serviks ke arah adenokarsinoma. Infeksi dengan human papiloma virus (HPV) merupakan risiko relatif neoplasia intraepitel serviks. Kontrasepsi hormonal meningkatkan

risiko kanker serviks bagi wanita dengan HPV. Diduga gestagen memicu efek karsinogenik dari HPV.

Kekentalan lendir pada serviks akibat penggunaan kontrasepsi hormonal oral ataupun suntik akan menyokong terjadinya kanker serviks. Hal ini dikarenakan kekentalan lendir ini akan memperlama keberadaan suatu agen karsinogenik (penyebab kanker) di serviks yang terbawa melalui hubungan seksual termasuk adanya virus HPV yang menjadi penyebab dari kanker serviks. Kontrasepsi hormonal diduga akan menyebabkan defisiensi asam folat, yang mengurangi metabolisme mutagen sedangkan estrogen kemungkinan menjadi salah satu ko-faktor yang dapat membuat replikasi DNA HPV yang menjadi faktor pencetus terjadinya kanker serviks dan meningkatkan risiko menderita kanker leher rahim. Penggunaan kontrasepsi hormonal 10 tahun meningkatkan risiko hingga 2 kali.

Penggunaan kontrasepsi pil dalam jangka waktu lama (5 tahun atau lebih) meningkatkan risiko kanker leher rahim sebanyak dua kali. Pil kontrasepsi dapat memberikan efek negatif pada kanker leher rahim sebab tugas pil adalah mencegah kehamilan dengan cara menghentikan ovulasi dan menjaga kekentalan lendir serviks sehingga tidak dilalui sperma. WHO melaporkan risiko relatif pada pemakaian kontrasepsi oral sebesar 1,19 kali dan meningkat sesuai dengan lamanya pemakaian. Kontrasepsi hormon yang dipakai dalam jangka panjang yaitu lebih dari 4 tahun dapat meningkatkan risiko 1,5-2,5

kali. Penggunaan pil dalam jangka panjang akan memicu kanker serviks karena pil mengandung hormon wanita sehingga dapat mengubah kerentanan sel serviks terhadap infeksi HPV yang membuat HPV lebih mudah berkembang dalam sel serviks yang kemudian bisa berkembang dalam sel kanker. Lama pemakaian kontrasepsi biasanya sangat mempengaruhi terjadinya penyakit-penyakit yang ditimbulkan oleh efek samping dari lamanya pemasangan alat kontrasepsi karena peningkatan hormon estrogen dan menurunnya kadar progesteron khususnya pada kontrasepsi hormonal. Penelitian yang telah dilakukan bahwa pemakai alat kontrasepsi selama 3 tahun atau lebih dari 3 tahun akan menyebabkan terjadinya infeksi yang disebabkan oleh pengaruh hormonal yang dapat menyebabkan perubahan struktur epitel vagina dan serviks serta adanya bercak dan perdarahan yang tidak teratur, sehingga beberapa jenis kuman dapat menjalar ke atas dan berkembang biak.

Pemakai kontrasepsi lebih sering didapatkan pertumbuhan kandida dan bakteri daripada bukan pemakai kontrasepsi. Pengguna oral kontrasepsi terjadi peningkatan pembawa (carrier) bakteri maupun jamur di vagina. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada pengguna kontrasepsi terjadi peningkatan kolonisasi kandida, bakterial, dan tricomonas di vagina karena adanya peningkatan kadar hormon estrogen menyebabkan epitel vagina menebal dan permukaan

dilapisi oleh glikoprotein sehingga jamur, bakteri, dan tricomonas dapat tumbuh subur.

3. Pil

a. Pil Kombinasi

Pil kombinasi adalah pil yang mengandung hormon estrogen dan hormon progesteron. Pil kombinasi tersedia yang 21 pil dan 28 pil. Pada kemasan 21 pil mengandung hormone estrogen dan progesteron. Sedangkan Pada kemasan 28 pil hanya 21 pil yang mengandung hormon estrogen dan progesteron, 7 pil lainnya berupa pil placebo yang tidak mengandung hormon tapi mengandung vitamin (Winarsih, 2017).

1) Manfaat pil kombinasi

yaitu memiliki efektivitas yang tinggi (hampir menyerupai efektivitas tubektomi), bila digunakan setiap hari (1 kehamilan per 1000 perempuan dalam tahun pertama penggunaan), risiko terhadap kesehatan sangat kecil, tidak mengganggu hubungan seksual, siklus haid menjadi teratur, banyaknya darah haid berkurang (mencegah anemia), tidak nyeri haid, dapat digunakan jangka panjang selama perempuan masih ingin untuk mencegah kehamilan. Pil kombinasi ini sejak usia remaja hingga menopause dapat digunakan, mudah dihentikan setiap saat, kesuburan segera kembali setelah penggunaan dihentikan, dapat digunakan sebagai kontrasepsi darurat, membantu mencegah kehamilan ektopik, kanker ovarium

dan endometrium, kista ovarium, radang panggul, kelainan jinak pada payudara, serta dismenore.

2) Efek Samping

Efek samping yang sering terjadi jika kelebihan estrogen adalah rasa mual, terjadinya retensi cairan, sakit kepala, nyeri pada payudara, atau fluor albus. Rasa mual kadang disertai dengan muntah, diare, dan perut kembung. Retensi cairan disebabkan oleh kurangnya pengeluaran air dan natrium, dan dapat meningkatkan berat badan. Sakit kepala sebagian juga disebabkan oleh retensi cairan. Untuk progestagen yang berlebihan dapat menyebabkan perdarahan tidak teratur, bertambahnya nafsu makan disertai dengan bertambahnya berat badan, acne, alopesia, kadang payudara mengecil, fluor albus, dan hipomenorea.

3) Wanita yang boleh menggunakan kontrasepsi pil kombinasi

Prinsipnya hampir semua ibu boleh menggunakan pil kombinasi seperti: usia reproduksi, telah memiliki anak atau belum, gemuk atau kurus, setelah melahirkan 6 bulan yang tidak memberikan ASI eksklusif dan tidak menyusui, pascakeguguran, anemia, nyeri haid hebat, siklus haid tidak teratur, riwayat kehamilan ektopik, kelainan payudara jinak, kencing manis tanpa komplikasi pada ginjal, pembuluh darah, mata, dan saraf, penyakit tiroid, radang panggul,

endometriosis, atau tumor ovarium jinak, tuberkulosis (kecuali yang sedang menggunakan rifampisin), varises vena.

4) Wanita yang tidak boleh menggunakan pil kombinasi

Pil kombinasi tidak boleh digunakan pada ibu yang hamil atau dicurigai hamil, menyusui eksklusif, perdarahan pervaginam yang belum diketahui penyebabnya, hepatitis, perokok dengan usia >35 tahun, riwayat penyakit (jantung, stroke, atau tekanan darah >180/110 mmHg), riwayat gangguan faktor pembekuan darah atau kencing manis >20 tahun, kanker payudara atau dicurigai, migrain dan gejala neurologik fokal (epilepsi/riwayat), tidak dapat menggunakan pil secara teratur setiap hari.

5) Mekanisme pengaruh penggunaan kontrasepsi pil kombinasi terhadap terjadinya kanker serviks

Penggunaan kontrasepsi pil kombinasi yang mengandung estrogen dan progestin dalam jangka panjang dapat memengaruhi jaringan serviks, khususnya pada zona transformasi serviks yang merupakan area paling rentan terhadap perubahan sel. Paparan hormon estrogen eksogen dapat meningkatkan proliferasi dan aktivitas sel epitel serviks serta mengubah lingkungan biologis serviks, sehingga menurunkan respons imun lokal. Kondisi ini dapat mempermudah terjadinya persistensi infeksi Human Papillomavirus (HPV) risiko tinggi, yang merupakan faktor utama penyebab kanker serviks. Pada infeksi HPV yang menetap, DNA

virus dapat berintegrasi ke dalam genom sel serviks dan mengekspresikan onkoprotein E6 dan E7 yang berperan dalam menghambat fungsi protein penekan tumor p53 dan Rb. Inaktivasi kedua protein tersebut menyebabkan gangguan regulasi siklus sel dan kegagalan mekanisme apoptosis, sehingga sel dengan kerusakan genetik terus bertahan dan mengalami akumulasi mutasi. Proses ini secara bertahap dapat menyebabkan terbentuknya lesi prakanker serviks hingga berkembang menjadi kanker serviks invasif apabila tidak dilakukan deteksi dan penanganan dini. Oleh karena itu, pil kontrasepsi kombinasi tidak bertindak sebagai penyebab langsung kanker serviks, tetapi sebagai faktor kofaktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya keganasan serviks, terutama pada perempuan dengan penggunaan jangka panjang dan infeksi HPV persisten.

b. Pil Progestin

Pil progestin atau yang dikenal dengan mini pil adalah pil kontrasepsi yang hanya mengandung hormon progesteron (Winarsih, 2017).

1) Mekanisme kerja pada kontrasepsi pil progestin

adalah menekan sekresi gonadotropin dan sintesis steroid seks di ovarium, endometrium mengalami transformasi lebih awal sehingga implantasi lebih sulit, mengentalkan lendir serviks, serta mengubah motilitas tuba untuk menghambat penetrasi dan transportasi sperma terganggu.

2) Manfaat pil progestin

Pil progestin memiliki manfaat kontrasepsi dan nonkontrasepsi. Manfaat kontrasepsi dari pil progestin adalah sangat efektif, tidak mengganggu hubungan seksual, tidak mempengaruhi ASI, kesuburan cepat kembali, nyaman dan mudah digunakan, dapat dihentikan setiap saat, tidak mengandung estrogen, dan sedikit efek samping. Sedangkan manfaat nonkontrasepsi dari pil progestin adalah mengurangi nyeri haid dan jumlah darah haid, menurunkan tingkat anemia, mencegah kanker endometrium, melindungi dari penyakit radang panggul, tidak meningkatkan pembekuan darah, dapat diberikan pada penderita endometriosis, kurang menyebabkan peningkatan tekanan darah, nyeri kepala, dan depresi, dapat mengurangi keluhan premenstrual sindrom (sakit kepala, perut kembung, nyeri payudara, nyeri pada betis, lekas marah), serta sedikit sekali mengganggu metabolisme karbohidrat

sehingga relatif aman diberikan pada perempuan pengidap kencing manis yang belum mengalami komplikasi.

3) Efek samping yang dapat ditimbulkan dari pil progestin

hampir 30-60% mengalami gangguan haid (amenorea, perdarahan tidak teratur/spotting), peningkatan/penurunan berat badan, payudara menjadi tegang, mual, pusing, dermatitis atau jerawat.

4) Wanita yang tidak boleh menggunakan pil progestin

Pil progestin tidak boleh digunakan pada wanita yang hamil atau diduga hamil, perdarahan pervaginam yang belum jelas penyebabnya, tidak dapat menerima terjadinya gangguan haid, menggunakan obat tuberkulosis (rifampisin) atau obat untuk epilepsi (fenitoin dan barbiturat), menderita kanker payudara atau riwayat kanker payudara, sering lupa menggunakan pil, miom uterus, dan riwayat stroke (progestin memicu pertumbuhan miom uterus dan menyebabkan spasme pembuluh darah).

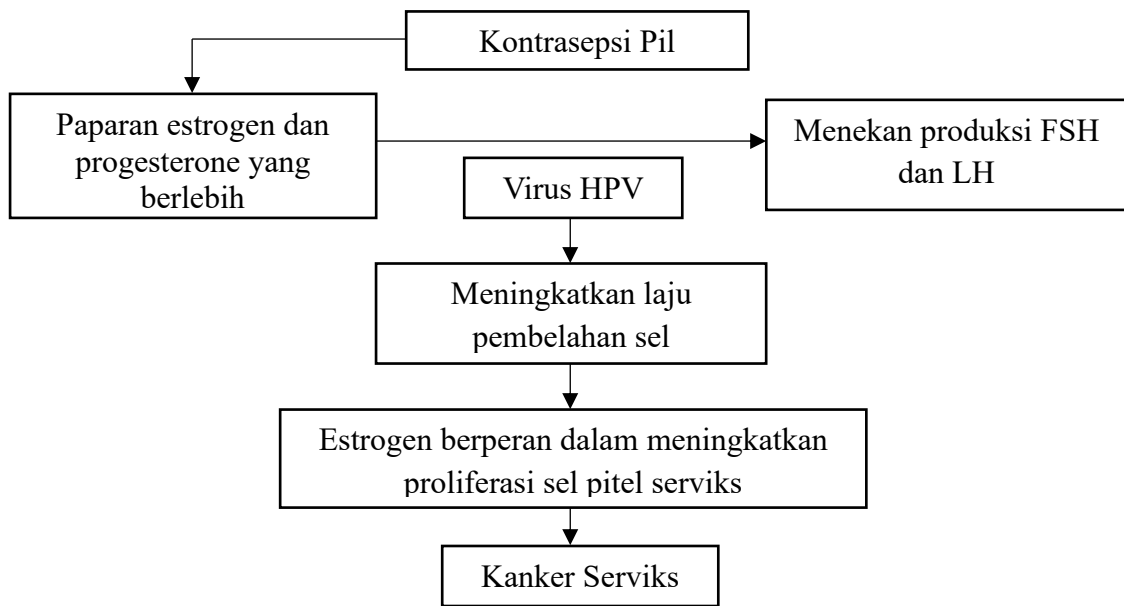
5) Wanita yang boleh menggunakan pil progestin

Pil progestin boleh digunakan oleh wanita yang telah memiliki anak atau yang belum memiliki anak, usia reproduksi, menginginkan metode kontrasepsi yang efektif selama periode menyusui, pascapersalinan dan tidak menyusui, pascakeguguran, perokok segala usia, mempunyai tekanan darah tinggi (selama $< 180/110$ mmHg) atau dengan masalah pembekuan darah, serta bagi wanita

yang lebih senang tidak menggunakan estrogen maupun tidak boleh menggunakan estrogen.

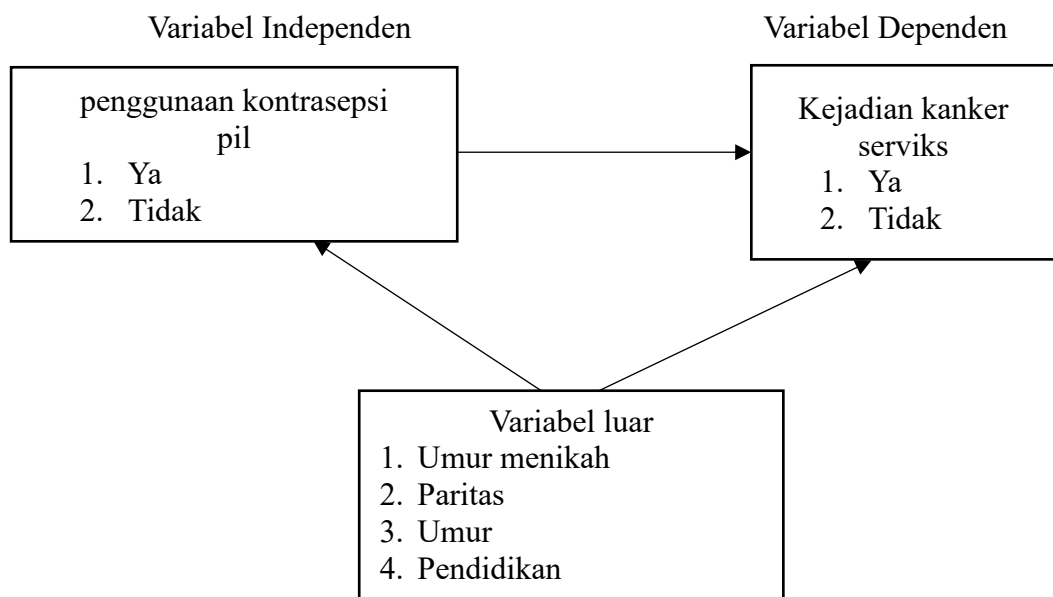
B. Kerangka Teori

Berikut kerangka teori yang digunakan dalam penelitian ini yang diadaptasi dari penelitian sebelumnya oleh *Sumber: Afifah Hani Zahra, 2025.*



Gambar 1. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

D. Hipotesis Penelitian

Ada hubungan antara penggunaan kontrasepsi pil dengan kejadian kanker serviks pada wanita usia subur di Instalasi Terpadu Tulip RSUP Dr Sardjito tahun 2026.