

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Kanker Servik

##### 1. Pengertian

Andrijono, (2012) menuliskan bahwa kanker serviks adalah kanker primer servik (pada porsio dan kanalis servikalis). Karsinoma serviks merupakan karsinoma yang primer berasal dari serviks, dan serviks adalah bagian ujung depan rahim yang menjulur ke vagina (Cunningham, 2010).

Kanker leher rahim (kanker serviks) adalah kanker yang terjadi pada serviks uterus, suatu daerah pada organ reproduksi wanita yang merupakan pintu masuk ke arah rahim yang terletak antara rahim dengan vagina (Suryapratama, 2010).

##### 2. Penyebab

Hampir seluruh kanker leher rahim disebabkan oleh infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) atau virus papiloma pada manusia. Virus ini relative kecil dan hanya dapat dilihat dengan alat mikroskop electron. Ada beberapa tipe HPV yang dapat menyebabkan kanker yaitu tipe 16 dan 18 ( yang sering dijumpai di Indonesia) serta tipe lain 31, 33, 45, dan lain-lain (Depkes RI, 2009).

### 3. Stadium Kanker Servik

Stadium kanker servik berdasarkan FIGO dalam Handayani (2012) adalah sebagai berikut:

Tabel 2.1  
Stadium kanker servik berdasarkan FIGO (2000)

Stadium	Deskripsi
Stadium O	Lesi (luka atau jaringan abnormal) pada permukaan serviks, belum menembus jaringan di bawahnya
Stadium I	Lesi tumor masih terbatas di serviks. Stadium I dibagi menjadi empat kriteria sebagai berikut:
IA	Kedalaman invasi stroma tidak lebih dari 5 mm dengan lebar tidak lebih dari 7 mm
IA1	Lesi menembus membrane basal < 3 mm dengan diameter permukaan tumor < 7 mm
IA2	Lesi menembus membrane basal 3 – 5 mm dengan diameter permukaan < 7 mm
IB	Lesi terbatas di serviks atau secara mikroskopis lebih dari IA
IB1	Lesi terbatas di serviks dengan ukuran lesi primer < 4 cm
IB2	Lesi terbatas di serviks dengan ukuran lesi primer > 4 cm
Stadium II	Lesi telah keluar dari serviks (meluas ke parametrium dan sepertiga atas vagina). Stadium II dibagi menjadi dua kriteria sebagai berikut:
IIA	Lesi telah meluas ke sepertiga atas vagina, tetapi belum mencapai parametrium
IIB	Lesi telah mencapai parametrium, tetapi belum mencapai dinding panggul
Stadium III	Lesi telah keluar dari serviks, menyebar ke parametrium dan atau sepertiga bawah vagina. Stadium III dibagi menjadi dua kriteria sebagai berikut:
IIIA	Lesi menyebar ke sepertiga bawah vagina, tetapi belum mencapai dinding panggul
IIIB	Lesi menyebar ke parametrium sampai ke dinding panggul
Stadium IV	Lesi menyebar keluar dari organ genitalia. Stadium IV dibagi menjadi dua kriteria sebagai berikut:
IVA	Lesi meluas keluar rongga panggul dan atau menyebar ke mukosa kandung kemih
IVB	Lesi meluas ke mukosa rectum dan atau meluas ke organ jauh

### 4. Perjalanan penyakit

Kanker serviks bermula dari proses displasia pada sambungan squamosa kolumnar yang disebabkan dari kegiatan onkoprotein *E6* dan

*E7* virus HPV. Onkoprotein *E6* mengikat protein sel kompleks *E6-AP* sehingga terjadi kerusakan *p53* dan *Tumor Suppressor Gene (TSG) p53* akan kehilangan fungsinya. Kerusakan *p53* menyebabkan aktivasi henti sel dan siklus berjalan tanpa kontrol. Kemajuan yang berlangsung dari displasia ringan ke displasia sedang seterusnya ke displasia berat dan karsinoma insitu memakan waktu bertahun-tahun. Sebagian pasien mengalami tranformasi yang cepat, dan sebagian pasien displasiannya akan menghilang tanpa pengobatan (Rasjidi, 2008).

Waktu rata-rata yang diperlukan untuk berkembang menjadi kanker invasif adalah 10-20 tahun. Yang dimaksud kanker invasif adalah sel-sel tumor menembus membrana basalis dan menyerang jaringan stroma dibawahnya. Kemudian tumor itu menyebar setempat melalui invasi. Penyebaran/metastasis terjadi melalui aliran limfe ke kelenjar-kelenjar limfe dalam panggul. Jarang terjadi metastasis melalui homatogen. Kematian biasanya terjadi karena gagal ginjal sebagai akibat sekunder dari hydronefrosis atau perdarahan dari tempat tumor (Rasjidi, 2008).

## 5. Faktor risiko

Menurut Rasjidi (2008), faktor risiko yang berhubungan dengan kanker serviks dibedakan menjadi dua yaitu:

### a. Faktor risiko yang telah dibuktikan

#### 1) Hubungan seksual

Karsinoma serviks diperkirakan sebagai penyakit yang ditularkan lewat hubungan seksual, dimana beberapa bukti

menunjukkan adanya hubungan antara riwayat hubungan seksual pada wanita dengan multipartner dan wanita yang memulai hubungan seksual pada usia muda. Berhubungan seksual sebelum usia 18 tahun akan berisiko terkena kanker serviks lima kali lipat karena kematangan sel-sel epitel serviks belum sempurna.

Epitel serviks terdiri dari 2 jenis, yaitu epitel skuamosa dan epitel kolumnar. Kedua epitel tersebut dibatasi oleh sambungan skuamosa kolumnar (SSK) yang letaknya tergantung pada umur, aktivitas seksual dan paritas. Pada wanita dengan aktivitas seksual tinggi, SSK terletak di ostium eksternum karena trauma atau retraksi otot oleh prostaglandin. Pada masa kehidupan wanita terjadi perubahan fisiologis pada epitel serviks, epitel kolumnar akan digantikan oleh epitel skuamosa yang diduga berasal dari cadangan epitel kolumnar. Proses pergantian tersebut disebut proses *metaplasia*. Proses metaplasia dipengaruhi oleh PH vagina yang rendah. Aktivitas metaplasia yang tinggi sering dijumpai pada masa pubertas.

Akibat proses metaplasia ini maka secara morfologik terdapat 2 SSK, yaitu SSK asli dan baru yang menjadi tempat pertemuan antara sel skuamosa baru dengan epitel kolumnar baru. Daerah antara kedua SSK tersebut disebut daerah *transformasi*.

Umumnya sel-sel mukosa baru matang setelah wanita berusia 20 tahun keatas, jadi seorang wanita yang menjalin hubungan seks

pada usia remaja, sel-sel mukosa rentan terhadap rangsangan dari luar, termasuk zat-zat kimia yang dibawa sperma yang akhirnya mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan sel-sel abnormal (displasia).

## 2) Karakteristik partner

Studi kasus kontrol menunjukkan bahwa pasien dengan kanker serviks lebih sering menjalani seks dengan partner dari pria dengan kanker penis. Berhubungan seks dengan pria yang istrinya meninggal terkena kanker serviks juga akan meningkatkan risiko kanker serviks.

Infeksi HPV 95% terjadi karena hubungan seksual dan multipartner merupakan faktor risiko tertinggi terjadi infeksi (Andrijono, 2012). Berhubungan dengan multipel partner memungkinkan seorang wanita terbuka sekali terhadap kuman-kuman yang berasal dari luar dan dapat dengan mudah kita jumpai adanya flour albus yang abnormal.

## 3) Riwayat ginekologis

Walaupun usia menarche atau menopause tidak mempengaruhi risiko kanker serviks, hamil di usia muda dan jumlah kehamilan atau manajemen persalinan yang tidak tepat dapat pula meningkatkan risiko kanker serviks. Hal tersebut terjadi karena peristiwa melahirkan adalah suatu peristiwa yang dapat menimbulkan trauma pada portio dan alat-alat kandungan yang

lain. Bila terjadi berkali-kali dan tidak adanya penanganan yang baik, sel-sel yang trauma berisiko menjadi pintu masuk bakteri dan virus penyebab infeksi.

#### 4) Merokok

Terdapat data yang mendukung rokok sebagai penyebab kanker serviks dan ada hubungan antara merokok dengan kanker skuamosa pada serviks. Mekanisme kerja bisa langsung (aktivitas mutasi mukus serviks telah ditunjukkan pada perokok) atau melalui efek immunosupresif dari merokok,

Karena tembakau mengandung bahan-bahan karsinogenik baik yang dihisap sebagai rokok atau dikunyah. Asap rokok menghasilkan *polycyclic aromatic hydrocarbon heterocyclic nitrosamines* yang dapat menurunkan status imunitas .

Wanita perokok memiliki risiko 2 kali lipat lebih tinggi terkena kanker serviks dibanding yang tidak merokok. Penelitian menunjukkan, lendir serviks pada wanita perokok mengandung nikotin dan zat-zat lainnya yang ada di dalam rokok. Zat tersebut akan menurunkan daya tahan servik disamping merupakan ko-karsinogen infeksi virus.

#### 5) Agen infeksius dan penyakit hubungan seksual.

Penyakit infeksi seperti kondiloma, herpes, trikomonas, sifilis, gonokokus, HIV, ditemukan berhubungan dengan kanker serviks. Infeksi tersebut secara lokal merusak epitel serviks

mengalami mutasi dan maturasi yang berkembang menjadi sel displastik (secara sitologi dan histologi berbeda dari epitel normal). Dimulai dari displasia ringan, displasia sedang, displasia berat dan karsinoma in-situ. Tingkat displasia berat dan karsinoma insitu dikenal dengan tingkat pra-kanker.

b. Faktor risiko yang diperkirakan

1) Kontrasepsi hormonal

Kontrasepsi hormonal merupakan metode kontrasepsi yang didalamnya terkandung hormon estrogen dan progesteron ataupun hanya mengandung progesteron saja. Kebanyakan jenis hormon yang digunakan adalah hormon sintetik, kecuali yang terkandung dalam Depo Medroksi Progesteron Asetat (Depo MPA) yaitu progesteron alamiah.

Jenis kontrasepsi hormonal antara lain pil, depo injeksi, implant, ataupun AKDR yang mengandung hormon. Penggunaan kontrasepsi hormonal akan berpengaruh baik positif maupun negatif pada semua organ wanita. Organ tubuh yang banyak dipengaruhi hormon KB tersebut terutama endometrium, miometrium, serviks dan payudara.

Pil sebagai salah satu jenis kontrasepsi yang mengandung hormon menyebabkan hipersekresi kelenjar endoservikal serta proliferasi kelenjar endoservikal. Keadaan ini terutama disebabkan oleh komponen gestagen yang terdapat di dalam pil kontrasepsi.

Selain itu gestagen juga menyebabkan metaplasia dan displasia epitel portio dan selaput lendir dari endoserviks. (Ali, 2008).

Ali (2008), juga menuliskan bahwa terdapat informasi tentang adanya korelasi lama penggunaan pil dengan kejadian kanker serviks dan ada yang menemukan progresivitas displasia serviks ke arah adenokarsinoma selama penggunaan pil kontrasepsi jangka panjang. Andrijono (2013) menyebutkan bahwa pemakaian kontrasepsi hormonal meningkatkan risiko menderita kanker *serviks uteri*, dimana kesimpulan tersebut diperoleh berdasarkan penelitian metaanalisis. Lamanya penggunaan kontrasepsi hormonal akan meningkatkan risiko menderita kanker *serviks uteri* dan penggunaan 10 tahun meningkatkan risiko sampai 2 kali.

Namun demikian, kebanyakan ahli berpendapat bahwa pil kontrasepsi tidak meningkatkan risiko kanker *serviks uteri*, kecuali bagi wanita dengan faktor risiko aktifitas seksual yang tinggi, usia muda telah berhubungan seksual, paritas tinggi, status ekonomi yang rendah serta infeksi HPV. Kontrasepsi hormonal pil masih menjadi faktor risiko kanker serviks yang diperkirakan, karena menurut berbagai studi gagal dalam menunjukkan hubungan antara kontrasepsi oral dan kejadian penyakit tersebut. Masih memerlukan studi lanjutan untuk mengkonfirmasi ada tidaknya hubungan antara kontrasepsi oral dengan kejadian kanker serviks (Rasdjidi, 2008).

Bagi negara berkembang, penggunaan kontrasepsi hormonal masih menjadi pilihan dan kontrasepsi hormonal dinilai merupakan salah satu metode kontrasepsi yang paling efektif, nyaman dan reversibel untuk mencegah terjadinya konsepsi. Dan dilihat dari kematian akibat komplikasi kehamilan dan persalinan jauh lebih tinggi daripada kematian akibat penggunaan kontrasepsi hormonal (Ali, 2008).

## 2) Diet

Diet rendah karotenoid dan defisiensi asam folat juga dimasukkan dalam faktor risiko kanker. Karotenoid adalah pigmen organik yang ditemukan dalam kloroplas dan kromoplas tumbuhan serta kelompok alga/ganggang. Peran terpenting karotenoid dalam proses fisiologis tubuh adalah sebagai zat antioksidan dan penghantar elektron dalam metabolisme tubuh. Karotenoid terbagi dalam beberapa jenis yaitu beta, gama, alfa karotena dan beta kriptoxantin. Dua jenis yang lain yaitu lutein dan zeaxantin berperan langsung sebagai penyerap cahaya biru dan cahaya di sekitar sinar ultraviolet yang bersifat merusak sehingga melindungi makula pada retina.

Manusia yang mengonsumsi makanan alami kaya karotenoid melalui buah-buahan dan sayuran diketahui lebih sehat dan mortalitasnya lebih rendah apabila terkena sejumlah penyakit kronis. Namun, hasil meta-analisis dari 68 percobaan suplementasi

antioksidan yang melibatkan total 232.606 individu menyimpulkan bahwa mengonsumsi suplemen  $\beta$ -karotena tidak selalu bermanfaat dan kemungkinan dapat membahayakan, meskipun kesimpulan ini muncul karena dalam penelitian ini juga melibatkan perokok. Karena lipid diduga menjadi faktor penting untuk ketersediaan hayati karotenoid, sebuah studi yang dilakukan pada tahun 2005 menyelidiki apakah penambahan buah atau minyak apokat, sebagai sumber lipid, akan meningkatkan penyerapan karotenoid pada manusia. Studi ini menemukan bahwa penambahan buah atau minyak apokat secara signifikan meningkatkan penyerapan subyek dari semua karotenoid yang diuji ( $\alpha$ -karotena,  $\beta$ -karotena, likopena, lutein, dan zeaxantin).

Selain sebagai zat antioksidan, karotenoid berperan penting dalam pencegahan penyakit degeneratif dengan cara mempertahankan fungsi sistem imun. Asupan beta karoten dalam jumlah yang memadai mampu menghambat sel-sel kanker terutama kanker servik dan menghambat penyebarannya serta melindungi arteri dari penyumbatan yang disebabkan oleh endapan lemak yang bisa menyebabkan sakit stroke.

Sedangkan asam folat penting pada period pembelahan dan pertumbuhan sel-sel tubuh. Asam folat juga penting dalam proses produksi sel darah merah dalam pencegahan anemia.

### 3) Etnis Dan Faktor Sosial

Wanita di kelas sosial ekonomi yang paling rendah memiliki faktor 5 kali lebih besar di banding wanita dengan ekonomi menengah keatas. Tingkat sosio ekonomi rendah membuat kemampuan daya beli menurun sehingga konsumsi akan sayur-sayuran dan buah-buahan yang mengandung antioksidan dan berkhasiat mencegah kanker berkurang. Anti oksidan seperti asam folat, vitamin C, vitamin E, beta karoten/retinol terdapat pada brokoli, advokat, kol, wortel, tomat, jeruk, anggur, bawang, bayam dan lain-lain jenis sayur dan buah. Antioksidan dapat melindungi DNA/RNA terhadap pengaruh buruk radikal bebas penyebab kanker.

### 4) Pekerjaan

Paparan debu, logam, bahan kimia, tar, oli mesin dan paparan radiasi dapat menjadi faktor risiko terjadinya kanker serviks. Debu memungkinkan membawa bakteri dan virus penyebab infeksi dan mempengaruhi kerusakan epitel sel dan mutasi sel kearah abnormal. Begitu pula bahan-bahan kimia yang mengandung zat karsinogenik. Bahan kimia yang menjadi karsinogen umumnya berwujud molekul organik seperti polisiklik aromatik, amin aromatic, azo dyes atau molekul organik seperti arsen, asbes, dan chromium. Kerusakan DNA oleh zat kimia dapat terjadi melalui

beberapa tahap yaitu tahap inisiasi, tahap promosi, tahap konversi keganasan dan progresi.

Tahap inisiasi adalah tahap paparan karsinogen terhadap sel yang menyebabkan kerusakan DNA secara permanen sehingga menyebabkan aktivasi protoonkogen menjadi onkogen. Sedangkan tahap promosi dapat meningkatkan proliferasi sel yang terinisiasi menjadi fase premalignant.

Tahap konversi keganasan merupakan tahap transformasi sel praneoplastik menjadi sel dengan fenotip keganasan dan tahap progresi merupakan proses proliferasi yang berlebihan dari sel. Paparan radiasi ionisasi gelombang elektromagnetik seperti sinar x-ray, sinar gamma, partikel alpha, beta, proton, dan neutron menyebabkan kerusakan rangkaian DNA secara langsung ataupun tidak langsung melalui pembentukan radikal bebas yang selanjutnya merusak DNA.

c. Faktor yang meningkatkan risiko kanker

1) Faktor genetik (HLA).

Adanya riwayat keluarga yang mengidap kanker, memungkinkan kecenderungan genetik untuk mengalami karsinogenesis, yang disebabkan oleh kerapuhan atau mutasi gen penekan terhadap mutagen, kesalahan enzim pengoreksi atau gagalnya sistem imun. Defek yang diwariskan pada gen p53 dan gen RB telah dicatat terkait dengan risiko tinggi kanker. Secara

umum kecenderungan genetik dalam menimbulkan kanker disamakan oleh faktor risiko yang lain (Corwin, 2009).

2) Frekuensi reinfeksi virus

Terjadinya infeksi berkali-kali pada daerah *serviks uteri* yang tidak mendapatkan penanganan dan pengobatan dengan baik, akan menjadi pintu masuknya virus HPV dan memicu adanya perkembangan sel-sel kearah abnormal.

3) Faktor tipe HPV.

Tiga tipe HPV yaitu HPV risiko tinggi, HPV kemungkinan risiko tinggi dan HPV risiko rendah. Risiko kanker pada infeksi HPV-16 dan HPV-18 adalah 16 kali dibandingkan tipe yang lain. Viral load merupakan salah satu faktor yang meningkatkan risiko terjadinya kanker *serviks uteri*. HPV-16 mempunyai viral load yang paling tinggi dibandingkan tipe yang lainnya. (Andrijono, 2013)

4) Faktor hormon.

Hormon adalah pembawa pesan kimia. Dalam kasus kanker hormon yang banyak disebut berperan adalah hormon steroid. Hormon steroid menembus membran sel dan berjalan ke inti sel kemudian mempengaruhi sel dalam proses replikasi DNA, transkripsi DNA menjadi RNA atau translasi RNA menjadi protein.

5) Faktor sistem imun.

Sistem imun bekerja untuk melindungi tubuh terhadap infeksi oleh mikroorganisme, membantu proses penyembuhan dalam tubuh, dan membuang atau memperbaiki sel yang rusak apabila terjadi infeksi atau cedera. Apabila sistem imun rendah tentunya tubuh tidak bisa maksimal dalam melindungi terhadap hal-hal tersebut (Corwin, 2009).

Sistem imun dikontrol oleh sel khusus yang disebut sel darah putih. Sel darah putih melindungi tubuh dari infeksi dan kanker serta membantu proses penyembuhan. Sel darah putih meliputi *neutrofil*, *eosinofil*, *basofil*, *monosit* dan *makrofag*, serta *limfosit B* dan *T*. Trombosit adalah fragmen sel yang juga berperan dalam proses penyembuhan. Sel darah putih dan trombosit diproduksi oleh sel stem yang disebut sel stem pluripoten, dalam sumsum tulang.

*Neutrofil* adalah sel darah putih pertama yang datang ke tempat infeksi atau cedera dan kemudian memakan sel dan sisa-sisa sel. Sedangkan *eosinofil* memiliki beberapa fungsi. Pertama eosinofil ikut berperan dalam respon alergi. Kedua eosinofil berfungsi penting dalam pertahanan terhadap infeksi parasit. Sel-sel ini memfagositosis sisa-sisa sel dengan tingkat lebih rendah daripada neutrofil.

*Basofil* bersirkulasi dalam aliran darah, dan apabila diaktifkan oleh cedera atau infeksi maka mengeluarkan histamin, bradikinin, dan serotonin. Zat-zat ini meningkatkan permeabilitas kapiler dan aliran darah ke daerah yang bersangkutan, menuju daerah yang diperlukan mediator lain untuk mengeliminasi infeksi dan meningkatkan proses penyembuhan.

*Monosit* tidak bersifat fagositik tetapi setelah berada beberapa jam di jaringan yang terinfeksi atau terluka, maka sel ini berkembang matang menjadi makrofag. Makrofag adalah sel besar yang mampu mencerna bakteri dan sisa sel dalam jumlah yang sangat besar. Sistem sel monosit makrofag disebut sistem *retikuloendoteleal*.

*Limfosit* adalah limfosit B dan T (sel B dan T), yang dikenal sebagai sel pembunuh alami atau *natural killer (NK)*. Limfosit B beredar dalam darah masih inaktif, dan akan aktif jika terpajan molekul asing yang kemudian akan berubah menjadi sel plasma. Sel plasma ini mensekresi molekul antibodi atau yang dikenal dengan imunoglobulin. Terdapat lima imunoglobulin yaitu IgG, IgM, IgA, IgE, dan IgD. Limfosit B menyusun sistem imun humoral (cairan). Begitu juga dengan limfosit T, akan aktif jika terpajan adanya peradangan. Sel T menghambat proses peradangan dengan mengeluarkan racun yang disebut *sitokinin*. Limfosit T diperlukan untuk mengenali dan menghancurkan parasit dan virus

yang bersembunyi di dalam sel yang tidak terdeteksi oleh limfosit B.

Sistem imun mencakup respon spesifik dan bawaan (*innate*). Respon imun spesifik melibatkan pengaktifan limfosit/sel B dan T sedangkan imun bawaan melibatkan neutrofil, eosinofil, basofil, monosit dan makrofag. Dengan demikian, apabila sistem imun rendah tentunya kerja dari sel B dan T, maupun neutrofil dan kawan-kawan tidak maksimal yang kemudian host akan tetap terserang infeksi/sakit.

#### 6. Gejala dan tanda

Gejala untuk mengetahui adanya kanker serviks pada stadium dini sangat sulit. Pada stadium yang sudah sangat tinggi dimana kanker sudah menembus stoma saja masih mungkin tidak menimbulkan gejala. Apalagi lesi pre kanker atau yang umum kita sebut CIN (*Cervical Intraepithelia Neoplasia*). Tanda dini kanker serviks umumnya tidak spesifik seperti sekret vagina yang agak banyak dan agak berbau, kadang-kadang dengan bercak perdarahan. Pada umumnya tanda yang sangat minimal ini sering diabaikan oleh penderita. Pada fase permulaan kanker serviks kemungkinan penderita belum mempunyai keluhan dan diagnosis biasanya dibuat secara kebetulan (skrining kesehatan penduduk). Pada fase lebih lanjut sebagai akibat nekrosis dan perubahan-perubahan proliferaatif jaringan serviks timbul keluhan-keluhan seperti perdarahan vaginal yang abnormal (intermenstrual), perdarahan kontak, keputihan vaginal yang

abnormal, gangguan miksi (disuria), gangguan defekasi, nyeri di perut bawah atau menyebar, dan limfedema (Nurwijaya, 2012):

Pada stadium lanjut ketika tumor telah menyebar keluar dari serviks dan melibatkan jaringan di rongga pelvis dapat dijumpai tanda lain seperti nyeri yang menjalar ke pinggul atau kaki. Beberapa penderita mengeluhkan nyeri berkemih, hematuria, perdarahan rektum sampai sulit berkemih dan buang air besar. Hal ini menandakan keterlibatan ureter, dinding panggul atau nervus skiaatik. Penyebaran ke kelenjar getah bening tungkai bawah menimbulkan edema tungkai bawah, atau terjadi uremia bila telah terjadi penyumbatan kedua ureter (Nurwijaya, 2012).

## **B. Kontrasepsi Hormonal**

Kontrasepsi hormonal merupakan metode kontrasepsi yang didalamnya terkandung hormon estrogen dan progesteron ataupun hanya mengandung progesteron saja. Kebanyakan jenis hormon yang digunakan adalah hormon sintetik, kecuali yang terkandung dalam *Depo Medroksi Progesteron Asetat* (Depo MPA) yaitu progesteron alamiah.

Jenis kontrasepsi hormonal antara lain pil, depo injeksi, implant, ataupun AKDR yang mengandung hormon. Penggunaan kontrasepsi hormonal akan berpengaruh baik positif maupun negatif pada semua organ wanita. Organ tubuh yang banyak dipengaruhi hormon KB tersebut terutama endometrium, miometrium, serviks dan payudara.

Pil sebagai salah satu jenis kontrasepsi yang mengandung hormon menyebabkan hipersekresi kelenjar endoservikal serta proliferasi kelenjar endoservikal. Keadaan ini terutama disebabkan oleh komponen gestagen yang terdapat di dalam pil kontrasepsi. Selain itu gestagen juga menyebabkan metaplasia dan displasia epitel portio dan selaput lendir dari endoserviks. (Baziad, 2008).

Baziad (2008), juga menuliskan bahwa terdapat informasi tentang adanya korelasi lama penggunaan pil dengan kejadian kanker serviks dan ada yang menemukan progresivitas displasia serviks ke arah adenokarsinoma selama penggunaan pil kontrasepsi jangka panjang. Dalam laporan lain, yang dirilis oleh jurnal kesehatan Pubmed, para peneliti menemukan peningkatan empat kali lipat risiko diantara wanita yang telah menggunakan kontrasepsi oral selama lebih dari 5 tahun. Risiko juga meningkat pada wanita yang mulai menggunakan kontrasepsi oral sebelum umur 20 tahun dan wanita yang menggunakan kontrasepsi oral dalam 5 tahun terakhir. (Moreno, 2016)

Andrijono, (2014) menyebutkan bahwa pemakaian kontrasepsi hormonal meningkatkan risiko menderita kanker *serviks uteri* , dimana kesimpulan tersebut diperoleh berdasarkan penelitian metaanalisis. Lamanya penggunaan kontrasepsi hormonal akan meningkatkan risiko menderita kanker *serviks uteri* dan penggunaan 10 tahun meningkatkan risiko sampai 2 kali. Namun demikian, kebanyakan ahli berpendapat bahwa pil kontrasepsi tidak meningkatkan risiko kanker *serviks uteri* , kecuali bagi wanita dengan faktor risiko aktifitas seksual yang tinggi, usia muda telah berhubungan

seksual, paritas tinggi, status ekonomi yang rendah serta infeksi HPV. Kontrasepsi hormonal pil masih menjadi faktor risiko kanker serviks yang diperkirakan, karena menurut berbagai studi gagal dalam menunjukkan hubungan antara kontrasepsi oral dan kejadian penyakit tersebut. Masih memerlukan studi lanjutan untuk mengkonfirmasi ada tidaknya hubungan antara kontrasepsi oral dengan kejadian kanker serviks.(Rasdjidi I,2008).

Bagi negara berkembang, penggunaan kontrasepsi hormonal masih menjadi pilihan dan kontrasepsi hormonal dinilai merupakan salah satu metode kontrasepsi yang paling efektif, nyaman dan reversibel untuk mencegah terjadinya konsepsi. Dan dilihat dari kematian akibat komplikasi kehamilan dan persalinan jauh lebih tinggi daripada kematian akibat penggunaan kontrasepsi hormonal.(Baziad, 2008).

### C. KB Suntik DMPA (*Depo Medroxy Progesterone Acetate*)

#### 1. Pengertian

*Depo medroxy progesterone acetate*, sering juga disebut DMPA, diberikan dalam bentuk suntikan setiap tiga bulan sekali. Zat ini mencegah kehamilan dengan cara, salah satunya, menghambat pertumbuhan endometrium yang normal. Diperkirakan hal ini dapat mengganggu rangkaian hubungan hipotalamus hipofisis indung telur. Metode ini diperkirakan 99% efektif dan angka keberlanjutan pemakaiannya adalah 70 persen setelah satu tahun (Billings & Westmore, 2011).

## 2. Cara kerja

Cara kerja *Depo medroxy progesterone acetate* (DMPA), yaitu Kristal progestin dalam bentuk suspensi, tidak larut dalam air atau lipid, disimpan dalam jaringan melalui injeksi dan dengan perlahan diabsorpsi. Progestin menekan lonjakan LH, menghambat ovulasi, menyebabkan mucus servik bukan tempat yang baik untuk sperma, dan menyebabkan endometrium mengalami atrofi dan tidak bisa menerima blastosit (Soetjningsih, 2009).

## 3. Keuntungan

Keuntungan KB ini adalah paling baik bagi wanita yang memerlukan kontrasepsi selama beberapa bulan hingga beberapa tahun. Cara ini bermanfaat bagi wanita yang tidak patuh dan dapat digunakan selama laktasi dan jika estrogen dikontraindikasikan. Mengurangi aliran haid (memperbaiki kondisi anemia) dan mengurangi risiko penyakit radang panggul (PRP) dan kanker endometrium. Wanita dengan epilepsi mengalami serangan lebih sedikit ketika menggunakan *Depo medroxy progesterone acetate* (DMPA) (Sinclair, 2010).

## 4. Kontraindikasi

*Kontraindikasi Depo medroxy progesterone acetate* (DMPA) adalah penyakit hati, kanker payudara, diskasia pembekuan, atau penyakit serebrovaskular. DMPA tidak meningkatkan risiko trombosis vena bagi wanita dengan riwayat penyakit tromboembolik vena (Sinclair, 2010).

## 5. Hal-hal yang perlu diperhatikan

Penghentian DMPA adalah mulai kehilangan penglihatan sebagian atau seluruhnya secara tiba-tiba, diplopia, proptosis (mata terdorong ke bawah), migraine, atau untuk gangguan tromboembolik apapun. Berikan DMPA secara hati-hati, jika ada suatu kondisi yang dapat terpengaruh oleh retensi cairan, seperti epilepsy, asma, gangguan jantung atau ginjal, atau depresi. Kadar steroid kontrasepsi yang bersirkulasi menurun pada penggunaan banyak obat-obatan antikonvulsan, sehingga menyebabkan perdarahan tiba-tiba dan masalah seputar efektivitas efek kontrasepsi. Namun, DMPA memiliki efek antikonvulsan intrinsic dan dapat dianjurkan dalam bentuk kombinasi dengan penggunaan kondom. DMPA dapat mengurangi frekuensi krisis sel sabit dan dapat menjadi pilihan kontrasepsi yang tepat bagi para wanita ini (Soetjiningsih, 2009).

## 6. Dosis

Dosis DMPA 150 mg IM setiap 3 bulan, idealnya dalam 5 hari pertama siklus. Pabrik pembuat menganjurkan 6 minggu pertama setelah melahirkan pada ibu menyusui dan dalam 5 hari setelah melahirkan bagi ibu yang memberi susu botol. *American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) mengungkapkan bahwa anjuran memulai pada minggu keenam seperti tertera pada paket dapat diabaikan oleh ibu menyusui yang berkeinginan memulai KB lebih dini karena laktasi dan perkembangan bayi tidak terpengaruh. DMPA dapat dideteksi dalam air susu ibu, tetapi tidak mempengaruhi komposisi atau kuantitasnya. Tidak

ada efek terhadap perkembangan maupun perilaku yang terdeteksi pada anak yang terpajan. Jika amenore timbul pada saat injeksi berikutnya, diperlukan puasa senggama 10-14 hari yang diikuti uji kehamilan negative sebelum pemberian dosis berikutnya. Penggunaan metode kontrasepsi barrier dianjurkan untuk 2 minggu pertama setelah injeksi (Sinclair, 2010).

#### **D. Hubungan Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Kanker *Serviks uteri***

Kontrasepsi hormonal merupakan metode kontrasepsi yang didalamnya terkandung hormon estrogen dan progesteron ataupun hanya mengandung progesteron saja. Kebanyakan jenis hormon yang digunakan adalah hormon sintetik, kecuali yang terkandung dalam *depo medroxy progesterone acetate* (DMPA) yaitu progesteron alamiah. Jenis kontrasepsi hormonal antara lain pil, depo injeksi, implant, ataupun AKDR yang mengandung hormon. Penggunaan kontrasepsi hormonal akan berpengaruh baik positif maupun negatif pada semua organ wanita. Organ tubuh yang banyak dipengaruhi hormon KB tersebut terutama endometrium, miometrium, serviks dan payudara. Pil sebagai salah satu jenis kontrasepsi yang mengandung hormon menyebabkan hipersekresi kelenjar endoservikal serta proliferasi kelenjar endoservikal. Keadaan ini terutama disebabkan oleh komponen gestagen yang terdapat di dalam pil kontrasepsi. Selain itu gestagen juga menyebabkan metaplasia dan displasia epitel portio dan selaput lendir dari endoserviks (Ali, 2008).

Selain itu hormon-hormon pada kontrasepsi mengubah sel servik menjadi rentan terhadap virus HPV, sehingga HPV lebih mudah berkembang di dalam sel servik dan berkembang menjadi kanker (Puspita, 2014). Ketika sel-sel kolumnar terpajan pada pH dan hormone dari vagina wanita pubertas, sel-sel tersebut digantikan oleh sel-sel skuamosa pada epitel ektoservikalis. Area yang mengalami metaplasia skuamosa ini disebut zona transformasi, dan zona ini biasanya rentan terhadap zat karsinogen. Eversi servikal meningkat ketika seorang wanita menggunakan kontrasepsi hormonal, selama kehamilan zona transformasi meningkat, dan pada saat menopause area tersebut menyusut. Apabila perubahan tingkat sel terjadi selama proses ini, akibatnya terbentuk zona transformasi atipi yang mendorong terbentuknya neoplasia intraepitel servikal (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*)(Sinclair, 2010).

Displasia ringan, yaitu CIN I (mempengaruhi sepertiga bagian dalam epitel servikalis) dapat mengalami kemunduran, tetap pada stadium ini, atau memburuk menjadi dysplasia tingkat sedang, yaitu CIN II. CIN II mempengaruhi setengah hingga dua pertiga bagian dalam epitel servikal. Sepuluh persen hingga 15% pasien dengan CIN II memburuk ke tingkat yang berat, dengan sel epitel menjadi tebal sepenuhnya, dan terjadi karsinoma in situ (CIN III). 35% pasien dengan karsinoma in situ memburuk menjadi karsinoma invasive nyata, namun proses ini memakan waktu 3-20 tahun (Sinclair, 2010).

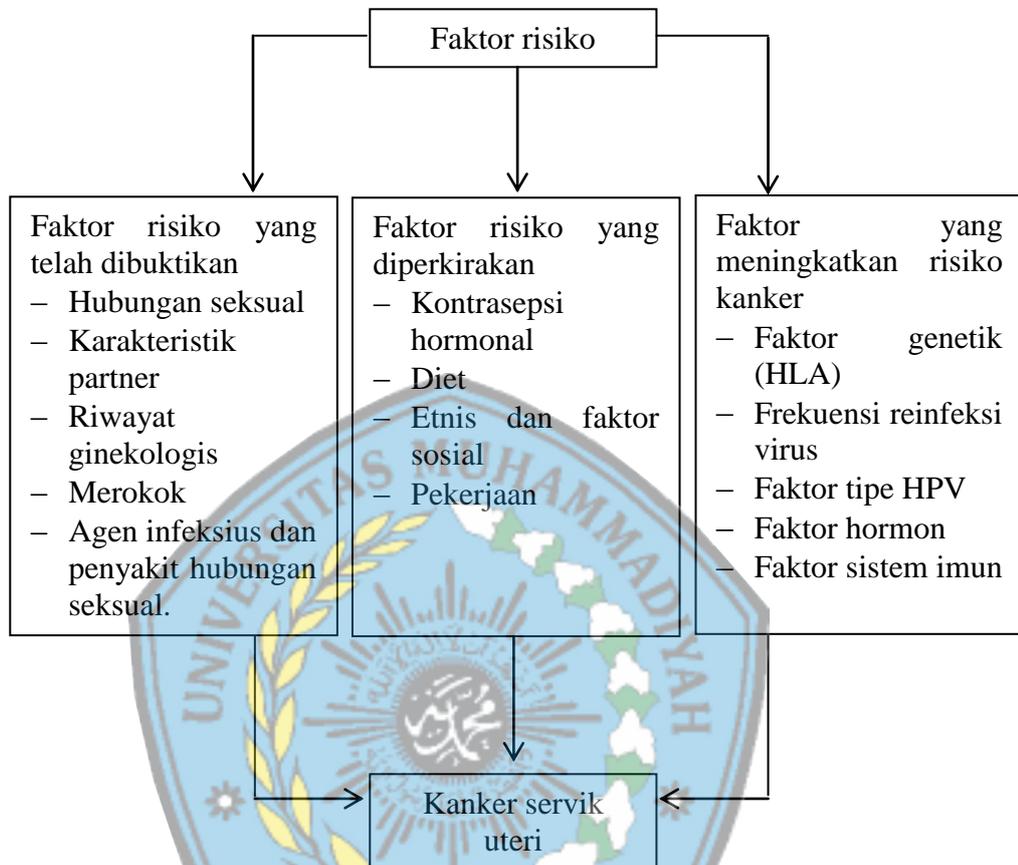
Ali (2008), juga menuliskan bahwa terdapat informasi tentang adanya korelasi lama penggunaan pil dengan kejadian kanker serviks dan ada yang menemukan progresivitas displasia serviks ke arah adenokarsinoma selama penggunaan pil kontrasepsi jangka panjang. Dalam laporan lain, yang dirilis oleh jurnal kesehatan Pubmed, para peneliti menemukan peningkatan empat kali lipat risiko diantara wanita yang telah menggunakan kontrasepsi oral selama lebih dari 5 tahun. Risiko juga meningkat pada wanita yang mulai menggunakan kontrasepsi oral sebelum umur 20 tahun dan wanita yang menggunakan kontrasepsi oral dalam 5 tahun terakhir. (Moreno, 2016)

Andrijono (2013), menyebutkan bahwa pemakaian kontrasepsi hormonal meningkatkan risiko menderita kanker *serviks uteri*, dimana kesimpulan tersebut diperoleh berdasarkan penelitian meta analisis. Lamanya penggunaan kontrasepsi hormonal akan meningkatkan risiko menderita kanker *serviks uteri* dan penggunaan 10 tahun meningkatkan risiko sampai 2 kali. Namun demikian, kebanyakan ahli berpendapat bahwa pil kontrasepsi tidak meningkatkan risiko kanker *serviks uteri*, kecuali bagi wanita dengan faktor risiko aktifitas seksual yang tinggi, usia muda telah berhubungan seksual, paritas tinggi, status ekonomi yang rendah serta infeksi HPV. Kontrasepsi hormonal pil masih menjadi faktor risiko kanker serviks yang diperkirakan, karena menurut berbagai studi gagal dalam menunjukkan hubungan antara kontrasepsi oral dan kejadian penyakit tersebut. Masih memerlukan studi lanjutan untuk mengkonfirmasi ada tidaknya hubungan antara kontrasepsi oral dengan kejadian kanker serviks (Rasdjidi, 2008).

Bagi negara berkembang, penggunaan kontrasepsi hormonal masih menjadi pilihan dan kontrasepsi hormonal dinilai merupakan salah satu metode kontrasepsi yang paling efektif, nyaman dan reversibel untuk mencegah terjadinya konsepsi. Dan dilihat dari kematian akibat komplikasi kehamilan dan persalinan jauh lebih tinggi daripada kematian akibat penggunaan kontrasepsi hormonal (Ali, 2008).



## E. Kerangka Teori



Skema 2.1  
Kerangka teori

(Sumber: Ali, 2008; Puspita, 2014; Sinclair, 2010; Moreno, 2016; Andrijono, 2013)

## F. Fokus Penelitian

